

## Peptides capable of inhibiting the activity of HIV protease, their preparation and their therapeutic use.

Patent Number: EP0587311  
Publication date: 1994-03-16  
Inventor(s): HANDA HIROSHI C O SANKYO COMP (JP); KOMAI TOMOAKI C O SANKYO COMP (JP); NISHIHGAKI TAKASHI C O SANKYO (JP); YABE YUICHIRO C O SANKYO COMP (JP); HIGASHIDA SUSUMU C O SANKYO CO (JP); SAKURAI MITSUYA C O SANKYO COM (JP)  
Applicant(s): SANKYO CO (JP)  
Requested Patent: RU2106357  
Application Number: EP19930306258 19930806  
Priority Number(s): JP19920211746 19920807  
IPC Classification: C07K5/06; C07K5/08; A61K37/64  
EC Classification: C07K5/02A, C07D207/16, C07D207/22, C07D207/24, C07D207/28, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D487/08, C07D491/08  
Equivalents: AU4443893, CA2103536, CN1091432, CZ9301619, FI933472, HU64774, IL106600, KR177838, MX9304837, NO932813, NZ248332, ZA9305697  
Cited Documents: EP0498680; EP0490667



### Abstract

Compounds of formula (I) : [wherein: R<1> is hydrogen, alkyl, aralkyl, -COR, -COR, -CSR, -CSR, -SO<sub>2</sub>R, -CONHR, -CSNHR, -CONRR or -CSNRR; R<2> is hydrogen or alkyl; R<3> is hydrogen, alkylidene, substituted alkyl, or R; R<4> is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, or aryl; R<5> is RO-, RRN-, RHN-, aralkyloxycarbonyloxy or aralkyloxycarbonylamino, or R<5> is -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- [where D is a single bond, carbonyl, oxygen, sulphur, -NH-, -(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)- or -NHCO-; and p and r are each 0 or an integer from 1 to 5]; A is -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- [where B is a single bond, carbonyl, oxygen, sulphur, -NH-, -(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)- or -NHCO-; and m and n are each 0 or an integer from 1 to 5]; R is alkoxy, aralkyloxy, aryloxy or alkoxy carbonyl; R is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, heterocyclic, aryl or arylalkenyl]; and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof and pro-drugs thereof, have the ability to inhibit the activity of HIV protease and may thus be used for the treatment and prophylaxis of AIDS.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(19) **RU** (11) **2 106 357** (13) **C1**  
 (51) МПК<sup>6</sup> **С 07 К 5/093, А 61 К 38/55**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93050122/04, 06.08.1993

(30) Приоритет: 07.08.1992 JP 4-211746

(46) Дата публикации: 10.03.1998

(56) Ссылки: ЕР, патент, 356223, кл. С 07 К 5/02,  
 1990. ЕР, патент, 369141, кл. А 61 К 37/64, 1991.

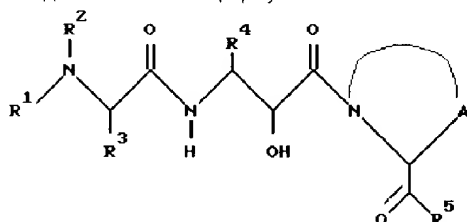
(71) Заявитель:  
 Санкио Компани Лимитед (JP)

(72) Изобретатель: Сусуму Хигасида[JP],  
 Мицуйя Сакурай[JP], Йютиро Йабе[JP], Такаси  
 Нисигаки[JP], Томоаки Комай[JP], Хироси  
 Ханда[JP]

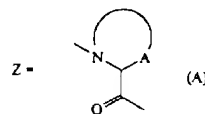
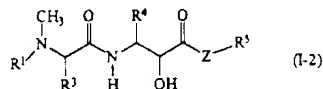
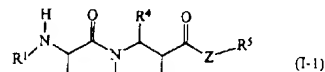
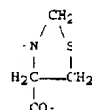
(73) Патентообладатель:  
 Санкио Компани Лимитед (JP)

### (54) ПЕПТИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:  
 Изобретение относится к пептидному  
 соединению формулы I



где R<sup>1</sup> - хиноксалин-2-алкил, COR<sup>a</sup> или  
 COR<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> - H или алкил, R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub> -  
 C<sub>4</sub> алкилиден и др., R<sup>4</sup> - фенилалкил,  
 R<sup>5</sup> - алкокси, алкиламино, гидроксилламино и  
 др., A - группа -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>. Соединения  
 проявляют ингибирующую активность в  
 отношении ВИЧ-протеазы. Соединения I  
 получают взаимодействием по крайней мере,  
 двух пептидов и/или аминокислот, или их  
 реакционноспособных производных с  
 последующим, в случае необходимости,  
 снятием защитной группы. 2 с. и 12 з.п.  
 ф-лы. 1 ил.



RU 2 106 357 C1

RU 2 106 357 C1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 106 357** (13) **C1**  
(51) Int. Cl. <sup>6</sup> **C 07 K 5/093, A 61 K 38/55**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93050122/04, 06.08.1993

(30) Priority: 07.08.1992 JP 4-211746

(46) Date of publication: 10.03.1998

(71) Applicant:  
Sankio Kompani Limited (JP)

(72) Inventor: Susumu Khigasida[JP],  
Mitsujia Sakuraj[JP], Jjutiyo Jabe[JP], Takasi  
Nisigaki[JP], Tomoaki Komaj[JP], Khirosi  
Khanda[JP]

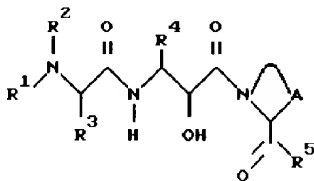
(73) Proprietor:  
Sankio Kompani Limited (JP)

(54) **PEPTIDE COMPOUNDS AND METHOD OF PREPARING THEREOF**

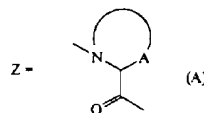
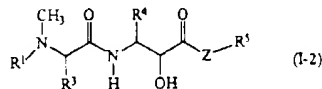
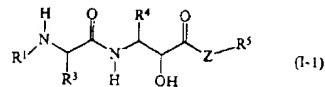
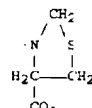
(57) Abstract

FIELD: biotechnology. SUBSTANCE: present invention describes compound of formula 1:

wherein



R<sup>1</sup> is quinoxaline-2-alkyl, COR<sup>a</sup> or COR<sup>b</sup>; R<sup>2</sup> is H or alkyl; R<sup>3</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylidene; R<sup>4</sup> is phenylalkyl; R<sup>5</sup> is alkoxy, alkylamino, hydroxylamino; A is -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>. Claimed compounds show inhibitory activity with respect to protease. Compounds 1 are prepared by reacting at least two peptides and/or amino acids or reactive derivatives thereof followed optionally by removal of protecting group. EFFECT: more efficient preparation method. 15 cl, 1 dwg



RU 2 106 357 C1

RU 2 106 357 C1

Изобретение относится к ряду новых пептидов, обладающих способностью подавлять активность протеазы, появление которой вызвано вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и которую далее называют ВИЧ-протеазой. Указанные соединения обладают, таким образом, способностью препятствовать созреванию и репликации вируса и, следовательно, могут быть использованы для лечения лиц, инфицированных ВИЧ. Изобретение также касается способов и композиций для использования этих соединений, а также способов их получения.

Генетическая pol-область ВИЧ содержит генетическую информацию, касающуюся активностей протеазы, обратной транскриптазы, рибонуклеазы Н и эндонуклеазы, а известно, что эти ферменты важны для созревания частиц ВИЧ и что ВИЧ с инфекционной активностью никогда не сможет созреть, если ему будет не хватать активности любого из указанных ферментов (Science, декабрь 1988 г.).

Поэтому были предприняты попытки создать соединения, способные к угнетению этих ферментов. Например, известно несколько соединений, включая пепстатин А, с такого вида активностью. Примеры таких соединений раскрыты в заявке Кокаи N Hei 2-42048 на патент Японии (публикация европейского патента N 346847); заявка Кокаи N Hei 2-117615 на патент Японии (публикация европейского патента N 357332); заявка Кокаи N Hei 2-145515 на патент Японии (публикация европейского патента N 369141); заявка Кокаи N Hei 2-152949 на патент Японии (публикация европейского патента N 356223); заявка Кокаи N Hei 2-202898 на патент Японии (публикация европейского патента N 372537); заявка Кокаи N Hei 2-202899 на патент Японии (публикация европейского патента N 373497); заявка Кокаи N Hei 2-209854 на патент Японии (публикация европейского патента N 337714); Доклады Национальной академии Соединенных Штатов Америки 85, 66122 (1988г); сообщения о биохимических и биофизических исследованиях 159, 420 (1988 г.), Биохимия 29, 264 (1990 г.), Доклады Национальной академии Соединенных Штатов Америки 86, 9752 (1989 г.), Nature, 343, 90 (1990 г.); Science, 246, 1149 (1989 г.); Science, 247, 454 (1990 г.), Science, 248, 358 (1990 г.), Science, 249, 527 (1990 г.), Журнал медицинской химии 33, 1285 (1990 г.).

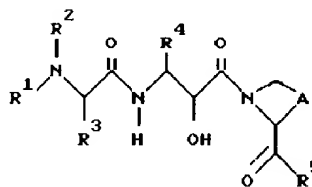
Однако известные соединения имеют структуру, отличающуюся от структуры соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Целью настоящего изобретения является создание ряда новых производных пептидов.

Другой целью настоящего изобретения является создание таких производных пептидов, по крайней мере некоторые из которых обладают способностью подавлять активность ВИЧ-протеазы.

Другие цели и преимущества настоящего изобретения очевидны из последующего описания.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения формулы I



где

R<sup>1</sup> - хиноксалин-2-ил алкильная группа, или группа формулы -COR<sup>a</sup>, -COR<sup>b</sup>

R<sup>2</sup> - атом водорода или алкильная группа;

R<sup>3</sup> - алкилиденная группа, имеющая 1 - 4 атомов углерода, или замещенная алкильная группа, которая замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей A', определенных ниже;

R<sup>4</sup> - фенилалкильная группа;

R<sup>5</sup> - алкоксигруппа, алкиламиногруппа, гидроксиполкиламиногруппа, или атом кислорода или -NH-группа, связывающая карбонильную группу в формуле (I) и группу, представленную символом A,

A - группа формулы

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

где

B - карбонильная группа;

и m и n каждый выбран из 0 и целых чисел 1 и 2, при условии, что (m + n) составляет целое число 2,

или A - группа формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, которая является незамещенной или замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, алкоксигрупп, гидроксигрупп, морфолиногрупп, фенилтиогрупп и галоидалкоксигрупп;

R<sup>a</sup> - алкоксигруппа,

фенилалкилоксигруппа, кольцо которой является или незамещенным, или имеет заместитель алкокси;

R<sup>b</sup> - замещенная алкильная группа, которая замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей B<sup>1</sup>, определенных ниже, или гетероциклическую группу,

заместители A' выбраны из цианогрупп, алкилтиогрупп, сульфамидных групп, гидроксигрупп, алкилсульфонильных групп, алкилфосфонильных групп, карбамоильных групп и карбамоилокси групп, заместители B' выбраны из феноксигрупп, замещенных по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей F, определенных ниже, циклоалкилоксигрупп,

гетероциклическую группу и аминогрупп, алкильные группы, алкоксигруппы и алкильные части, алкиламино-, алкилтио-, алкилсульфонильных и алкилфосфонильных групп и галоидалкильных групп, определенных ниже, имеют 1 - 6 атомов углерода, циклоалкильные и циклоалкилокси группы имеют 3 - 10 атомов углерода в, по крайней мере одном карбоциклическом кольце и являются незамещенными или замещенными по крайней мере одним заместителем, выбранным из аминогрупп,

ди(фенилалкил)аминогрупп и фенилалкоксикарбониламиногрупп, заместители F выбраны из групп формулы -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup> где каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из атомов водорода, алкильных групп, фенильных групп,

фенилалкоксикарбонильных групп,

феноксикарбонильных групп, которые являются или незамещенными или замещены нитрогруппой, диалкиламиноалкиламино групп, морфолиноалкильных групп, диалкиламиноалкиламиногрупп, морфолиноалкильных групп, морфолинокарбонильных групп, бензилоксикарбонил

-  $\gamma$ -бензил-L-глутаминильных групп, L-глутаминильных групп, алкоксикарбонилпропильных групп, и алканойльных групп, которые замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, аминогрупп, аминогрупп, групп, замещенных по крайней мере одним заместителем, выбранным из алкоксикарбонильных групп, алкильных групп, морфолиногрупп, фенилалкилзамещенных пиперазинильных групп, диалкиламиноалкильных групп, гидроксиалкильных групп, морфолиноалкильных групп и морфолинокарбонилзамещенных пиперазинильных групп, алкильные части фенилалкильных групп и фенилалкилоксикарбонильных групп имеют 1 - 6 атомов углерода, гетероциклические группы выбраны из хиноксалинильных групп, индазолильных групп, индолильных групп, изобензоксазолильных групп и бензофуранильных групп, которые являются или незамещенными или замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из алкильных групп, алкоксигрупп, атомов галогена, нитрогрупп и аминогрупп, гетероциклилоксигруппы выбраны из тетрагидрофуранилоксигрупп, пиперидилоксигрупп и пиперидилоксигрупп, замещенных при условии, что когда A представляет группу формулы  $-(CH_2)_3-$ , которая является незамещенной,

$R^1$  - группа формулы  $COR^{b''}$ , в которой  $R^{b''}$  - алкильная группа, которая замещена феноксигруппой, причем указанная феноксигруппа замещена группой формулы

$\begin{matrix} e & e \\ 1 & 1 \\ NR & R \end{matrix}$  в которой каждый  $R^e$  независимо выбран из атомов водорода, алкильных групп, фенилалкилоксикарбонильных групп и замещенных алканойльных групп, определенных выше для  $R^e$ ,

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается также и способ лечения ВИЧ-инфекции у восприимчивых к ней млекопитающих животных путем введения в организм упомянутого млекопитающего эффективного количества по крайней мере одного вещества против ВИЧ, причем упомянутым веществом против ВИЧ является соединение формулы (I), такое, как определено выше, или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

Конкретными примерами соединений в соответствии с настоящим изобретением являются те соединения формулы (I-I) и (I-2), в которых заместители такие, как указаны в соответствии одной из представленных ниже табл 1 и 2 (табл 1 относится к формуле (I-I), а табл 2 - к формуле (I-2)) В таблицах использованы следующие сокращения

Ac - Ацетил

Azep - Азепинил  
Azet - Азетидинил  
Azir - Азиридинил  
t-Boc - Трет-бутоксикарбонил  
Boz - Бензоил  
Bu - Бутил  
iBu - Изобутил  
tBu - Трет-бутил  
Byr - Бутирил  
Bfur - Бензофуранил  
Bz - Бензил  
Bzc - Бензилоксикарбонил  
Bza - Бензилоксикарбониламино  
Bzhy - Бензгидрил  
Bzim - Бензимидазолил  
Bziox - Бензизоксазолил  
Bzoxaz - Бензоксазолил  
Bzthiaz - Бензтиазолил  
Car - Карбамоил  
Deh - Дегидро  
Dhiq - Декагидроизохинолил  
Diaz - Диаза  
Et - Этил  
Glu - Глутамил  
Gly - Глицил  
cHx - Циклогексил  
Hia - Гидроксиамино  
Imin - Имино  
Imid - Имидазолил  
Ind - Индолил  
Inda - Индазолил  
Indi - Индолинил  
Me - Метил  
Mes - Метансульфонил  
Mec - Метоксикарбонил  
Mor - Морфолино  
MPh - Пара-метоксифенил  
MPho - Пара-метоксифенокси  
Np - Нафтил  
Npo - Нафтокси  
Oxaz - Оксиаза  
Ph - Фенил  
Pho - Фенокси  
Pip - Пиперидил  
Pipr - Пиперадинил  
Pro - Пролил  
Pr - Пропил  
IPr - Изопропил  
IPh - Изопентил  
Prc - Пропоксикарбонил  
Pyr - Пиридил  
Pyrd - Пирролидинил  
Pyz - Пиразинил  
Quix - Хиноксалинил  
Quin - Хинолинил  
Sam - Сульфамойл  
Sar - Саркозил  
Sfo - Сульфо  
Sim - Сульфимойл  
Thi - Тиенил  
Thiz - Тиазолил  
Thz - Тиазолидинил  
Thf - Тетрагидрофурил  
и ThiaPro представляет группу формул, представленную на фиг.1.  
Из соединений, приведенных в качестве примера, предпочтительными являются соединения I, приведенные в конце описания.  
Более предпочтительными являются соединения II, приведенные в конце описания.  
Еще более предпочтительными являются соединения III, приведенные в конце описания.  
Наиболее предпочтительными являются следующие соединения

299 1-{  
3-[N<sup>2</sup>-(2-Хиноксалинкарбонил)-L-аспарагинил]  
амино-  
2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-х  
лор-L-пролинамид;

527 1-{  
3-[N<sup>2</sup>-(4-Аминофеноксиацетил)-L-аспарагини  
л]амино-  
2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бу  
тил-L-пролинамид;

565 1-{ 3-[N<sup>2</sup>-(4-  
Бензилоксикарбониламинофенокс)ацетил-L-  
аспарагинил] амино-  
2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бу  
тил-L-пролинамид;

630  
1-{3-[N<sup>2</sup>-(4-Аминофеноксиацетил)-L-аспараги  
нил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-тре  
т-бутил-L-пролинамид;

637 1-{3-{ N<sup>2</sup>-(4-(N,  
N-Диметиламино)феноксиацетил)-L-  
аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
ил]-N-трет-бутил-L- пролинамид;

641  
1-{3-[N<sup>2</sup>-(4-(Метиламино)феноксиацетил)-L-  
аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
ил]-N-трет-бутил-L- пролинамид;

643  
1-{3-[N<sup>2</sup>-(4-(Бензилоксикарбониламино)  
феноксиацетил)-L-аспарагинил]  
амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-  
трет-бутил-L-пролинамид;

4147 1-{  
3-[N<sup>2</sup>-(7-Метокси-2-бензофуранкарбонил)-L-  
аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
ил]-4-хлор-N-трет-бутил- L-пролинамид;

4173 1-{  
3-[N<sup>2</sup>-(6-Амино-2-хиноксалинкарбонил)-L-  
аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
ил]-4-хлор-N-трет-бутил- L-пролинамид;

4175  
1-{3-[N<sup>2</sup>-(1-Метилиндазол-3-илкарбонил)-L-  
аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
ил]-4-хлор-N-трет-бутил- L-пролинамид;  
и их фармацевтически приемлемые соли и  
сложные эфиры

Соединения в соответствии с настоящим  
изобретением могут быть получены  
различными способами, хорошо известными в  
данной области техники для получения  
олигопептидов, которые (способы) обычно  
состоят в построении олигопептида из  
меньших пептидов и/или аминокислот.

Таким образом, в общем, в соответствии с  
настоящим изобретением предлагается  
способ получения соединения формулы (1),  
который включает в себя введение в  
химическое взаимодействие по крайней мере  
двух пептидов и/или аминокислот или их  
реакционноспособных производных и, если  
необходимо, удаление защитных групп для  
образования упомянутого соединения  
формулы (1)

Производные пептидов в соответствии с  
настоящим изобретением могут быть  
получены по следующим схемам А и В  
реакций приведенным в конце описания.

В приведенных выше формулах R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A и R<sup>5</sup> такие, как определены  
выше R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> каждый представляет  
аминозащитную группу или, когда  
R<sup>6</sup> представляет нормальную  
аминозащитную группу, R<sup>7</sup> представляет атом

водорода. В соответствии с другим вариантом  
R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе могут представлять  
арилметиленовую группу, в которой арильная  
часть защищена низким алкилом, низшим  
алкокси гидрокси или гетероциклической  
группой все из которых могут быть такими,  
как определенные и приведенные в качестве  
примера выше. Нет особого ограничения на  
характер аминозащитной группы,  
представленной R<sup>6</sup>, и любая такая группа,  
традиционно используемая в качестве  
аминозащитной группы, может быть в равной  
мере использована здесь. Предпочтительными  
примерами таких  
аминозащитных групп являются  
алифатические ацильные группы,  
определенные и приведенные в качестве  
примера выше;  
ароматические ацильные группы,  
включающие арилкарбонильные группы (такие,  
как бензоил, α -нафтоил и β -нафтоил),  
галогенированные арилкарбонильные группы  
(такие, как 2-бромбензоил и 4-хлорбензоил),  
низший алкилзамещенные арилкарбонильные  
группы (такие, как 2,4,6-триметилбензоил и  
4-толуоил), низший алкоксизамещенные  
арилкарбонильные группы (такие, как  
4-анизолил), нитрованные арилкарбонильные  
группы (такие, как 4-нитробензоил и  
2-нитробензоил), низший  
алкоксикарбонилзамещенные группы (такие,  
как 2-(метоксикарбонил)бензоил] и  
арилзамещенные арилкарбонильные группы  
(такие, как 4-фенилбензоил);

алкоксикарбонильные группы,  
включающие низший алкоксикарбонильные  
группы (такие, как метоксикарбонил,  
этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и  
изобутоксикарбонил), низший  
алкоксикарбонильные группы, замещенные  
атомом галогена или три/низший  
алкил/силильной группой (такие, как  
2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и  
2-триметилсилилэтоксикарбонил);

алкенилоксикарбонильные группы такие,  
как винилоксикарбонил и аллилоксикарбонил;  
аралкилоксикарбонильные группы,  
которые могут быть такими, как те, что  
определены и приведены в качестве примера  
выше, но в которых арильное кольцо  
предпочтительно незамещено или замещено  
1 или 2 низшими алкоксигруппами или  
нитрогруппами, такие, как  
бензилоксикарбонил,  
4-метоксибензилоксикарбонил,  
3,4-диметоксибензилоксикарбонил,  
2-нитробензилоксикарбонил и  
4-нитробензилоксикарбонил;

силильные группы, включающие  
три(низший алкил)силильные группы (такие,  
как триметилсилил, триэтилсилил,  
изопропилдиметилсилил,  
трет-бутилдиметилсилил,  
метилдиизопропилсилил,  
метилди-трет-бутилсилил и  
триизопропилсилил) и  
трехзамещенные силильные группы,  
замещенные 1 или 2 арильными группами и  
соответственно 2 или 1 алкильными группами  
(такие, как дифенилметилсилил,  
дифенилбутилсилил,  
дифенилизопропилсилил и  
фенилдиизопропилсилил)

В случае вышеуказанных защитных групп,  
представленных символом R<sup>6</sup>.

R<sup>7</sup> предпочтительно представляет атом водорода

В соответствии с другим вариантом R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> могут каждый представлять ароматильную группу, такую, как те, что определены и приведены в качестве примера выше. В соответствии с еще одним вариантом R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> могут вместе образовывать замещенную метиленовую группу, способную к образованию основания Шиффа, такую, как N,N-диметиламинометилбензилиден, 4-метоксибензилиден, 4-нитробензилиден, салицилиден, 5-хлорсалицилиден, дифенилметилбензилиден или (5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметилбензилиден.

Более предпочтительно, когда R<sup>6</sup> представляет алкоксикарбонильную, арилалкоксикарбонильную или арилметильную группу, и наиболее предпочтительно - трет-бутоксикарбонильную, бензилалкоксикарбонильную, 4-метоксибензилалкоксикарбонильную или бензильную группу. В этом случае R<sup>7</sup> предпочтительно представляет атом водорода.

R<sup>8</sup> представляет атом водорода или карбоксизащитную группу. Примерами таких групп являются низшие алкильные группы, галогенированные низшие алкильные группы и ароматильные группы, определенные и приведенные в качестве примера выше, а предпочтительно низшая алкильная или ароматильная группа.

Стадия A1. На этой стадии (схема A реакции) соединение формулы (II) или его реакционноспособное производное вводят в химическое взаимодействие с аминокислотой формулы (III) для получения соединения формулы (IV).

Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с традиционными процессами синтеза пептидов, например, с использованием азидного метода, метода активного сложного эфира, метода смешанного ангидрида или конденсационного метода.

Азидный метод. При таком методе реакцию осуществляют путем обработки аминокислоты или ее сложноэфирного производного гидразином в инертном растворителе при примерно комнатной температуре для получения гидразида, введения гидразида во взаимодействие с соединением азотистой кислоты для превращения его в азидное соединение и затем введения азидного соединения во взаимодействие с аминокислотой формулы (III).

Примеры соединений азотистой кислоты, которые могут быть использованы, включают нитриты щелочных металлов, такие, как нитрит натрия, и алкилнитриты, такие, как изосамилнитрит.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию и на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются амиды, в частности амиды жирных кислот, такие, как диметилформамид или диметилацетамид,

сульфоксиды, такие, как диметилсульфоксид, и пирролидоны, такие, как N-метилпирролидон.

Последние две реакции на этой стадии, т.е. получение азидного соединения и его реакцию с амином формулы (III), обычно осуществляют без выделения промежуточного азидного соединения. Реакции могут быть проведены в широком диапазоне температур, и точная температура реакций не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, подходящей температурой является температура от -50 до 0°C в первой части этой реакции и от -10 до 10°C во второй части. Необходимое для реакций время можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени от 5 мин до 1 ч в первой из указанных реакций и от 10 ч до 5 дней во второй.

Метод активного сложного эфира. При таком методе реакцию осуществляют путем введения во взаимодействие аминокислоты с реагентом для получения активного сложного эфира и затем введения его во взаимодействие с аминокислотой формулы (III).

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию и на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются: галогенированные углеводородные, в частности галогенированные алифатические углеводороды, такие, как метилхлорид или хлороформ; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран; и амиды, такие, как диметилформамид или диметилацетамид.

Примеры реагентов, используемых для получения активного сложного эфира, включают N-гидроксисоединения, такие, как N-гидроксисукцинимид, 1-гидроксibenзотриазол и N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимид. Реакцию получения активного сложного эфира предпочтительно осуществляют в присутствии конденсирующего агента, такого, как дициклогексилкарбодиимид (DCC). Реакцию сочетания обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии конденсирующего агента, такого, как 1,1'-оксалилдимидазол, 2,2'-дипиридилдисульфид, N,N'-дисукцинимидилкарбонат, дифенилфосфорилиазид (DPPA), диэтилфосфорилицианид (DEPC), N,N'-бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (BOP-Cl), N,N'-карбонилдимидазол, N,N'-дисукцинимидилоксалат (DSO), N,N'-дифталидидоксалат (DPO), N,N'-бис(норборненилсукцинимидил)оксалат (BNO), 1,1'-бис(бензотриазолил)оксалат (BBTO), 1,1'-бис(5-хлорбензотриазолил)оксалат

(ВСТО).

1,1'-бис-(6-трифторметилбензотриазолил)оксалат (ВТВО) или трис-пирролидинфосфония гексафторфосфат (РyBrOP)

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. Необходимое для реакции время можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. В общем, предпочтительная температура реакции находится в пределах от -10 до 25°C для получения активного сложного эфира и приблизительно равна комнатной температуре при реакции сочетания активного сложного эфира с амином. Время, необходимое для каждой реакции, обычно составляет от 30 мин до 10 ч.

Метод смешанного ангидрида. При этом методе реакцию осуществляют путем получения смешанного ангидрида аминокислоты формулы (II) и затем введения полученного ангидрида во взаимодействие с амином формулы (III).

Получение смешанного ангидрида может быть осуществлено путем введения аминокислоты во взаимодействие с галогенформиаом низшего алкила, таким, как этилхлорформиаат или изобутилхлорформиаат, ди(низший алкил)фосфорилцианидом, таким, как диэтилфосфорилцианид (ДЕПС), или дифенилфосфорилазидом (DPRA). Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, и амиды, такие, как диметилформамид или диметилацетамид.

Реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии органического амина, такого, как триэтиламин или N-метилморфолин. Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, подходящей температурой для осуществления реакции является температура в пределах от -10 до 25°C. Необходимое для реакции время можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени от 30 мин до 5 ч.

Реакцию полученного смешанного ангидрида с амином формулы (III) обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию и на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до

некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, и амиды, такие, как диметилформамид или диметилацетамид. Реакцию можно проводить в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, является целесообразным проводить реакцию при температуре от 0°C до комнатной температуры. Необходимое для реакции время тоже можно изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителей. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени 1 - 24 ч.

Конденсационный метод. При таком методе аминокислоту формулы (II) вводят в химическое взаимодействие непосредственно с амином формулы (III) в присутствии конденсирующего агента, такого, как дициклогексилкарбодиимид или карбодиимидазол. Эта реакция конденсации, по существу, такая же, как та, что описана выше для получения активного сложного эфира, и может быть осуществлена с использованием тех же реагентов и при тех же самых условиях реакции.

Стадия A2. На этой стадии соединение формулы (V) получают путем отщепления аминокзащитной группы или групп от соединения формулы (IV).

Когда аминокзащитная группа является силильной группой, она может быть обычно удалена путем обработки соединением, способным к образованию аниона фторида, например тетрабутиламмонийфторида или фторида калия.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителей. Нет особого ограничения на природу использования растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан.

Реакция может протекать в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, является целесообразным осуществлять реакцию при приблизительно комнатной температуре. Время, необходимое для реакции, может быть тоже изменено в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени 10 - 18 ч.

Когда аминокзащитной группой является алкоксикарбонильная группа, такая, как трет-бутилоксикарбонильная группа, она может быть удалена путем обработки кислотой.

Реакцию обычно и предпочтительно



осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: амиды, такие, как диметилформамид или диметилацетамид, простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан или диметиловый эфир, диэтиленгликоль, спирты, такие, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, трет-бутанол, изоамиловый спирт, диэтиленгликоль, глицерин, октанол, циклогексанол или монометиловый эфир этиленгликоля, и галогенированные углеводороды, в частности галогенированные алифатические углеводороды, такие, как метиленхлорид, хлороформ или трихлорэтан.

Природа кислоты, используемой в этой реакции, не особенно важна, и может быть использована в равной мере любая кислота, обычно используемая в этого типа реакции. Предпочтительными примерами являются: неорганические кислоты, такие, как хлористоводородная кислота; органические кислоты, такие, как трифторуксусная кислота, и кислоты Льюиса, такие, как трифторидэтерат бора.

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено целесообразно осуществлять реакцию при температуре 0 - 30°C. Необходимое для реакции время можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени от 20 мин до 1 ч.

Когда аминозащитная группа является алифатической ацильной группой, ароматической ацильной группой или замещенной метиленовой группой, способной к образованию основания Шиффа, она может быть удалена путем обработки кислотой или основанием в присутствии водного растворителя.

Природа используемой кислоты не является особо важной и в равной мере может быть использована любая кислота, обычно используемая в этого типа реакции. Предпочтительные примеры включают неорганические кислоты, такие, как хлористоводородная, серная, фосфорная или бромистоводородная. Аналогичным образом, нет особого ограничения на природу используемого основания при условии, что оно не оказывает вредного влияния на другие части соединения. Предпочтительные примеры оснований, которые могут быть использованы, включают алкоксиды щелочных металлов, такие, как метоксид натрия, карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат натрия или карбонат калия, гидроксиды щелочных металлов, такие, как гидроксид натрия или гидроксид калия, и аммиак, например водный раствор

аммиака или концентрированный метаноловый аммиак.

Гидролиз с использованием основания может иногда сопровождаться изомеризацией.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени, хотя предпочтительным является водный растворитель. Примерами подходящих растворителей являются вода, органические растворители, такие, как спирты (например, метанол, этанол или пропанол) и простые эфиры (например, тетрагидрофуран или диоксан), и смеси воды и одного или более указанных органических растворителей.

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено целесообразно осуществлять реакцию при температуре 0 - 150°C, для того чтобы уменьшить побочные реакции. Время, необходимое для реакции, можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов, основания и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени 1 - 10 ч.

Когда аминозащитная группа представляет собой аралкилоксикарбонильную группу, она может быть удалена восстановлением в инертном растворителе в присутствии катализатора.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются: простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан или диметиловый эфир диэтиленгликоля; и спирты, такие, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, трет-бутанол, изоамиловый спирт, диэтиленгликоль, глицерин, октанол, циклогексанол или монометиловый эфир этиленгликоля.

Природа используемого катализатора тоже не является важной и может быть в равной мере использован любой катализатор, обычно используемый для каталитического восстановления. Примеры катализаторов, которые могут быть использованы в каталитическом восстановлении, включают палладий на древесном угле и палладиевую чернь.

Реакцию осуществляют в присутствии водорода, предпочтительно в атмосфере водорода, при подходящем давлении 1 - 10 атм, хотя точное давление водорода не является строго необходимым.

Реакция может быть проведена в широком

диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, целесообразно осуществлять реакцию при примерно комнатной температуре. Необходимое для реакции время тоже можно изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и используемого растворителя. Однако если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно будет достаточным период времени 1 - 8 ч.

Когда аминозащитная группа является арилметильной группой, она может быть удалена путем введения в контакт защищенного соединения с восстановительным реагентом в растворителе; или (что предпочтительно) путем каталитического восстановления при комнатной температуре в присутствии катализатора, или путем использования окислительного реагента.

В случае удаления защитной группы посредством каталитического восстановления реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: спирты, такие, как метанол, этанол или изопропанол; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; ароматические углеводороды, такие, как толуол, бензол или ксилол; алифатические углеводороды, такие, как гексан или циклогексан; сложные эфиры, такие, как этилацетат или пропилацетат; алифатические кислоты, такие, как муравьиная или уксусная кислота; смеси одного или нескольких указанных органических растворителей и воды; и смеси одной или нескольких алифатических кислот или нескольких спиртов.

Нет также особого ограничения на природу используемого катализатора, и в равной мере может быть использован любой катализатор, обычно используемый в реакциях каталитического восстановления. Предпочтительные примеры таких катализаторов включают палладиевую чернь, платиновую чернь, родий на оксиде алюминия, хлорид трифенилфосфинродия и палладий на сульфате бария.

Реакцию осуществляют в присутствии водорода, предпочтительно в атмосфере водорода, при подходящем давлении 1 - 10 атм, хотя точное давление водорода не является необходимым.

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, целесообразно осуществлять реакцию при температуре 0 - 100°C. Необходимое для реакции время тоже можно изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше

предпочтительных условиях, то обычно будет достаточным период времени от 5 мин до 24 ч.

В случае окислительного удаления защитной группы реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя, предпочтительно водного органического растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются: кетоны, такие, как ацетон; галогенированные углеводороды, такие, как метилхлорид, хлороформ или тетрахлорметан; нитрилы, такие, как ацетонитрил; простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие, как диметилформамид, диметилацетамид или гексаметилфосфорный триамид; и сульфоксиды, такие, как диметилсульфоксид.

Нет особого ограничения на природу окислительного реагента, и может быть использован любой традиционный окислитель.

Предпочтительными примерами являются: персульфат калия, персульфат натрия, аммонийцерийнитрат (CAN) и 2,3-дихлор-5,6-дициан-пара-бензохинон (DDQ).

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, является целесообразным осуществлять реакцию при температуре 0 - 150°C. Необходимое для реакции время тоже можно изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то достаточным будет период времени от 10 мин до 24 ч.

Когда аминозащитной группой является диарилметильная группа, она может быть удалена аналогично тому, как описано выше для деблокировки арилметильной группы.

Когда аминозащитной группой является алкенилоксикарбонильная группа, она обычно может быть удалена путем обработки основанием аналогично тому, как описано выше для реакции удаления защитной группы, используемой тогда, когда аминозащитной группой является алифатическая ацильная, ароматическая ацильная или алкоксикарбонильная группа или замещенная метиленовая группа, способная к образованию основания Шиффа.

Когда аминозащитной группой является аллилоксикарбонильная группа, она может быть удалена особенно просто путем использования палладия и трифенилфосфина или тетракарбонила никеля, что дает преимущество, состоящее в подавлении побочных реакций.

Стадия А3. На этой стадии может быть получено соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением путем введения соединения формулы (V) во

взаимодействие с соединением формулы (VI) или его реакционноспособным производным. Эта реакция, по существу, такая же, как та, что описана на стадии A1, и может быть осуществлена с использованием тех же самых реагентов и условий реакции.

Схема В реакции дает альтернативный способ получения соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением.

Стадия B1. На этой стадии получают соединение формулы (VIII) путем введения в химическое взаимодействие аминокислоты формулы (VII) с соединением формулы (VI) или с его реакционноспособным производным. Эта реакция, по существу, такая же, как та, что описана на стадии A1, и может быть осуществлена с использованием тех же самых реагентов и условий реакции.

Стадия B2. На этой стадии получают соединение формулы (IX) путем отщепления карбоксизащитной группы от соединения формулы (VIII).

Хотя используемая реакция удаления защитной группы зависит от природы защитной группы, она может быть осуществлена способами, хорошо известными в данной области техники, например следующим образом.

Когда карбоксизащитной группой является низшая алкильная группа, она может быть удалена путем обработки кислотой или основанием.

Нет особого ограничения на природу кислоты, используемой в этой реакции, хотя, как установили, является целесообразным использовать хлористоводородную, серную, фосфорную или бромистоводородную кислоту. Аналогичным образом нет особого ограничения на природу используемого основания при условии, что оно не оказывает вредного влияния на другие части соединения. Подходящими основаниями являются, например, карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат натрия или карбонат калия; гидроксиды щелочных металлов, такие, как гидроксид натрия или гидроксид калия; и концентрированный метаноловый аммиак. Гидролиз основанием иногда может сопровождаться изомеризацией.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени, и в равной мере может быть использован любой растворитель, обычно используемый для реакций гидролиза. Примерами подходящих растворителей являются: вода, и смеси воды и одного или нескольких органических растворителей, таких, как спирты (например, метанол, этанол или пропанол) или простые эфиры (например, тетрагидрофуран или диоксан).

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено целесообразно осуществлять реакцию при температуре от 0 до 150°C, чтобы уменьшить побочные реакции. Время, необходимое для реакции, тоже можно

изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных предпочтительных условиях, то достаточным будет период времени 1 - 24 ч.

Когда карбоксизащитной группой является диарилзамещенная метильная группа, такая, как дифенилметильная группа, она обычно может быть удалена путем обработки кислотой. Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются ароматические углеводороды, такие, как анизол. Подходящими кислотами являются фторированные органические кислоты, такие, как трифторуксусная кислота.

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено целесообразно осуществлять реакцию при примерно комнатной температуре. Необходимое для реакции время можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно будет достаточным период времени от 30 мин до 10 ч.

Когда карбоксизащитной группой является арилметильная или галогенированная низшая алкильная группа, она обычно может быть удалена путем введения защищенного соединения в контакт с восстанавливающим реагентом. Предпочтительный восстановитель зависит от природы удаляемой группы.

Например, когда карбоксизащитной группой является галогенированная низшая алкильная группа, она предпочтительно может быть удалена с использованием цинка и уксусной кислоты, а когда карбоксизащитной группой является арилметильная группа, то она может быть удалена путем каталитического восстановления в присутствии катализатора, такого, как палладий на древесном угле или платина, или с использованием сульфида щелочного металла, такого, как сульфид калия или сульфид натрия.

Указанные реакции обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет особого ограничения на природу используемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примерами подходящих растворителей являются: спирты, такие, как метанол или этанол; простые эфиры, такие, как тетрагидрофуран или диоксан; алифатические кислоты, такие, как уксусная кислота, и смеси одного или нескольких указанных органических

растворителей и воды

Реакция может быть проведена в широком диапазоне температур, и точная температура реакции не является необходимой для настоящего изобретения. В общем, как было установлено, целесообразно осуществлять реакцию при температуре от 0°C до примерно комнатной температуры. Необходимое для реакции время можно тоже изменять в широких пределах в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы используемых реагентов, восстанавливающего агента и растворителя. Однако, если реакцию осуществляют при указанных выше предпочтительных условиях, то обычно достаточным будет период времени от 5 мин до 12 ч.

Стадия В3. На этой стадии схемы В реакции получают соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением путем введения соединения формулы (IX) во взаимодействие с соединением формулы (IV) или с его реакционноспособным производным. Эта реакция, по существу, такая же, как та, что описана на стадии А1, и может быть осуществлена с использованием тех же самых реагентов и условий реакции.

Когда аминогруппа соединения формулы (VI) защищена, то при необходимости, после завершения реакции на стадии А3 или В3 аминозащитная группа может быть удалена, с тем чтобы получить соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, имеющее свободную аминогруппу. Когда некоторые соединения в указанных способах имеют защищенную группу, то путем повторения стадии А2 (для деблокировки) и/или стадии А3 (для удлинения пептидной цепи) могут быть получены другие соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением.

На каждой из описанных выше стадий продукт каждой реакции может быть выделен из реакционной смеси традиционными способами после окончания реакции. Например, один из таких способов выделения включает нейтрализацию реакционной смеси, удаление нерастворимых материалов, если они есть, например, путем фильтрации, добавление несмешивающегося с водой органического растворителя, промывку смеси водой и отгонку растворителя. Полученное целевое соединение может быть при необходимости дополнительно очищено традиционными способами, например перекристаллизацией, переосаждением или различными методами хроматографии, особенно методом колоночной хроматографии или методом препаративной тонкослойной хроматографии.

Исходные соединения, используемые в этих реакциях, либо хорошо известны, либо могут быть легко получены хорошо известными способами. Например, соединения формул (II) и (VI) могут быть синтезированы способом, описанным Р Геранцем и др. в "Synthesis" с. 703-706 (1989 г) и М Т Ритцем и др. в "Tetrahedron Letters", 29, 3295-3298 (1988 г).

Биологическая активность соединений в соответствии с настоящим изобретением проиллюстрирована следующими экспериментами.

Эксперимент 1

Анализ подавления ВИЧ-pol протеазы. Способность соединений в соответствии с настоящим изобретением подавлять активность ВИЧ-pol протеазы может быть продемонстрирована путем анализа активности ВИЧ-pol протеазы в присутствии испытуемого соединения и с использованием синтетического субстрата ВИЧ-pol протеазы может быть экспрессирована (выражена) для этой цели в *E. coli* K<sub>12</sub>, т.е. константа диссоциации комплекса фермент-ингибитор, измеренная в соответствии с уравнением

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

где

[E] - концентрация фермента; [I]

- концентрация ингибитора; и [EI] - концентрация E+I,

является мерой активности соединений в соответствии с настоящим изобретением.

а) Конструкция вектора экспрессии. С использованием подходящих ферментов ограничения была выщеплена из клона BH10 последовательность между ClaI - сайтом в gag - области и EcoRI - сайтом в pol - области. Клон BH10 [Flossie wong Staal et al., Nature (1985 г.), 313, 277-284] содержит основную часть провируса HTLV IIIB. Полученный фрагмент был клонирован в плазмиду pBR322 на соответствующих сайтах рестрикции (ClaI-EcoRI) с делецией существующего фрагмента в pBR322 в этом месте.

Последовательность между (сайтами) Bam HI и ClaI в вышеупомянутой полученной плазмиде до фрагмента ClaI-EcoRI была выщеплена с использованием подходящих ферментов ограничения, после чего расщепленная плаزمид была связана с синтетической нуклеотидной последовательностью, обозначенной TE-1. Фрагмент TE-1 известен и описан, например, в публикации N 498680 европейского патента.

Фрагмент Bgl II-BamHI промоторной области T7 [Barbara A Moffatt et al., J. Mol. Biol. (1986 г.) 189, 113-130] был затем вставлен в BamHI-сайт полученной плазмиды, в результате чего он оказался расположенным до последовательности TE-1.

Для усиления экспрессии gag- и pol-областей в плазмиду была затем введена мутация со сдвигом рамки следующим образом. Плазмиду подвергли перевариванию посредством Bgl II, и 3'-концы с выемками заполнили, используя фрагмент Кленова. Полученные тупые концы линеаризованной плазмиды затем вновь связали с лигазой T4 DNA и получили в результате вектор pT7HIV GP (-) экспрессии, содержащий часть как gag-области, так и pol-области ВИЧ.

б) Экспрессия в *Escherichia coli* pT7HIV GP(-), полученный описанным выше образом, ввели затем в хозяина *E. coli*, содержащего ген полимеразы T7 [(DE-3) Barbara A Moffatt et al., J. Mol. Biol. (1986 г.) 189, 113-130], с использованием стандартных процедур. Полученный трансформант инкубировали при 37°C в среде M9CA-10% LB [9 ч среды M9CA (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O, 42 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 22 mM, NaCl, 8.6 mM, NH<sub>4</sub>Cl, 18.7 mM, касаминокислоты, 2 г/л, MgSO<sub>4</sub>, 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 0.1 mM, глюкоза, 0.2%, масса к объему) и 1 ч среды LB (бактотриптон, 10 г/л, экстракт

бактеродрожжей, 5 г/л, NaCl, 10 г/л)], содержащей 200 мкг/мл ампициллина, до тех пор, спектральная поглощательная способность при 600 нм не достигла 2.

Затем к культуральной среде добавляли 0,4 мМ изопропилтио-β-D-галактозида, после чего инкубацию продолжали еще в течение 3 ч. После окончания этого времени бактериальные клетки собрали и хранили при -80°C.

с) Очистка фермента. Экспрессия плазмиды pT7HIV GP (-) посредством хозяина E. coli приводит к образованию полипротеина, содержащего ВИЧ-протеазу. Полипротеин переваривают посредством клеток, чтобы получить ВИЧ-протеазу.

Бактериальные клетки в 2 л культуральной среды осаждали путем центрифугирования, после чего осажденные клетки вновь суспендировали в 60 мл буфера А: 50 мМ трис-HCl (pH 7,5), 1 мМ дитиотрейтол, 0,7%-ный (масса/объем) лизоцим, 10 мкг/мл апротинина, 5 мМ этилендиаминтетрауксусная кислота, 10 мкг/мл бензиамида, 1 мМ фторфенилметилсульфокислота, 10%-ный (объем/объем) глицерин, и позволяли стоять в течение 10 мин при 0°C. К суспензии добавляли Тритон X-100 (0,1% масса к объему), после чего суспензии давали возможность стоять в течение еще 10 мин при 0°C.

Затем суспензию замораживали и оттаивали четыре раза. После этого к суспензии добавляли 0,1 кг ДНКазы и 10 мМ хлорид магния с тем, чтобы разложить присутствующую ДНК.

Суспензию затем центрифугировали при 10000 × g в течение 15 мин, и полученную надосадочную жидкость наносили на хроматографическую колонку DEAE сефадекс (торговая марка) A25 (50 мм внутренний диаметр × 200 мм), с уравниванием буфером В. Буфер В использовали также в качестве элюента.

Буфер В: 50 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфокислота) (pH 7,8), 1 мМ дитиотрейтол, 1-мкг/мл апротинина, 5 мМ этилендиаминтетрауксусная кислота, 10 мкг/мл бензиамида, 1 мМ фторфенилметилсульфокислота, 10%-ный глицерин.

Отбирали из колонки биологически активные фракции. Осаждали протеины путем добавления сульфата аммония до конечной концентрации 60% (масса к объему). Осадок затем растворяли в 2 мл буфера С.

Буфер С: 50 мМ трис-HCl (pH 7,5), 1 мМ дитиотрейтол, 1 мМ этилендиаминтетрауксусная кислота, 200 мМ хлорид натрия.

Полученный раствор направляли затем на гель-фильтрационную колонку TSK G2000SW (7,5 мм внутренний диаметр × 600 мм, To-So Co., Токио, Япония), элюируемую буфером С с расходом 0,5 мл/мин.

Биологически активные фракции, полученные из этой колонки, собирали и затем концентрировали до половины их первоначального объема с использованием ультрафильтра 10 kD. Полученные растворы ферментов хранили при -80°C.

д) Анализ активности. Реакционную смесь,

содержавшую 1 мМ или 1,5 мМ субстрата TE-2, имевшего структуру, описанную в публикации N 498680 европейского патента, 1 мкл требуемой концентрации испытываемого соединения (растворенного в диметилсульфоксиде, содержащем 20% (объем к объему) воды), 2 мкл ферментного раствора, полученного так, как описано выше на стадии (с), и буферный раствор [50 мМ трис-HCl (pH 6,0), 0,25 М хлорид натрия, 0,1 М этилендиаминтетрауксусная кислота, 0,1 мМ Тритон X-100] для образования в общем объеме 10 мкл, инкубировали в течение 30 мин при 37°C.

Реакцию прекращали путем добавления 250 мкл 0,1%-ного (масса к объему) раствора водной трифторуксусной кислоты и 10%-ного (объем к объему) ацетонитрила. Реакционную смесь затем подвергали хроматографии на хроматографе Sep-pak light (Waters Co., Милфорд, Миннесота, США) и собирали фракции, прошедшие через колонку.

Субстрат TE-2 разлагали посредством ВИЧ-протеазы для образования укороченного пептида из четырех аминокислот (TE-3, имеющего структуру, описанную в публикации N 498680 европейского патента). Количество образованного TE-3 определили путем количественного анализа с использованием колонки для жидкостной хроматографии высокого разрешения [ODS-120T (торговая марка), 4,6 мм по внутреннему диаметру × 250 мм, To-So-Co.] при использовании смеси 9%-ного ацетонитрила и 0,05-ной трифторуксусной кислоты в качестве элюирующего раствора.

С использованием приведенного выше уравнения был вычислен методом Михаэлиса-Ментена  $K_i$  в нМ.

Соединение N -  $K_i$ , нМ

2 - 12,5

4 - 56

7 - 22,5

1 - 8

14 - 4,7

17 - 18,5

21 - 37

20 - 49

16 - 14

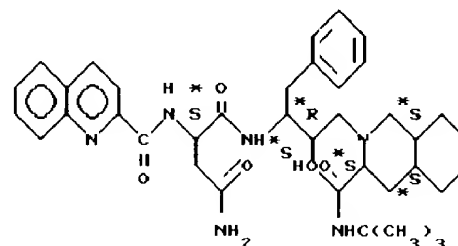
18 - 30

Ro31-8959 - 58

12 - 14,5

36 - 18

Ro 31-8959 - это соединение 3-трет-бутиламинокарбонил-2-[(2R,3S)-3-[(N-2'-хинолинкарбонил/амино]-2-гидрокси-4-фенилбутил)]-(3S,4aS,8aS)-декагидроизохинолин, которое имеет формулу



Эксперимент 2. Подавление секреции вируса из клеток Molt 4 хронически инфицированного ВИЧ (Molt 4/HTLV IIIB).

Была создана линия клеток Molt 4

хронически инфицированного ВИЧ, т.е. HTLV IIIB (сплав 4/HTLV IIIB). Клетки промывали питательной средой (среда RPMI-1640, содержащая 10%-ную в объемном отношении инактивированную теплом сыворотку плодного телянка). Затем промытые клетки посеяли на питательную среду с плотностью  $2 \cdot 10^5$  клеток/мл в присутствии выбранных концентраций испытуемых соединений (при 37°C) и выращивали в атмосфере 5%-ного диоксида углерода.

Через 48 ч испытуемые культуры центрифугировали при 1000  $\cdot$  g в течение 3 мин, и надосадочную жидкость собрали. К надосадочной жидкости добавили полиэтиленгликоль 6000 до конечной концентрации 10% (масса к объему), и полученный раствор выдерживали в течение 6 ч на льду. Осажденные в результате этой процедуры вирионы получили затем в виде гранулы путем центрифугирования.

Обработанные надосадочных жидкостей в течение 30 мин при 10000  $\cdot$  g. Затем определяли количество антигенов ВИЧ в гранулах, используя имеющуюся в продаже систему (EIA) ферментного иммуноанализа (комплект EIA на ВИЧ-антиген, поставляемый фирмой "Аббот").

В качестве меры анти-ВИЧ активности использовали IC<sub>50</sub> (минимальная концентрация испытуемого соединения, достаточная для уменьшения производимого количества ВИЧ-антигена на 50% при определении посредством системы EIA). Результаты показаны ниже.

Соединение - IC<sub>50</sub>, мкг/мл

Соединение из примера 14 - 0,39

Ro 31-8959 - 20,0

Из этих результатов можно видеть, что новые производные пептидов в соответствии с настоящим изобретением обладают отличной подавляющей активностью против протеазы, производимой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и, кроме того, не обладают токсичностью. Следовательно, соединения пригодны служить в качестве терапевтических (лечебных) средств для лечения и профилактики синдрома приобретенного иммунодефицита человека.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены орально и могут быть приготовлены в подходящей форме для такого вида введения, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов, или же они могут быть введены парентерально, например в виде инъекций или суппозитория.

Указанные препараты могут быть приготовлены любым традиционным способом путем добавления таких добавок, как носители, связующие вещества, стабилизаторы или корректирующие вещества. Ежедневная доза изменяется в зависимости от возраста, массы тела и симптомов больных, однако для взрослого человека рекомендуется доза 0,1-100 мг/кг в день, причем она может быть введена одновременно или может быть разделена на несколько доз.

Далее настоящее изобретение проиллюстрировано следующими ниже неограничивающими примерами, которые иллюстрируют получение некоторых

соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Пример 1

(4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-хлор-L-пролинамид 680 мг (2,23 ммоль)

(4S)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-4-хлор-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 2) обрабатывали 10 мл четырехнормального раствора хлороводорода в диоксане, чтобы отщепить трет-бутоксикарбонильную группу, и получили гидрохлорид.

(4S)-N-трет-бутил-4-хлор-L-пролинамида. Весь полученный описанным образом гидрохлорид (880 мг (1,99 ммоль) (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты

(полученной так, как описано в получении 1) растворяли в 5 мл диметилформамида, и раствор охлаждали льдом. Затем к охлажденной льдом смеси добавляли 420 мг (2,58 ммоль) диэтилцианфосфата и затем 640 мг (6,40 ммоль) триэтиламина, и смесь перемешивали в течение 3 ч. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении, и остаток смешивали с 10%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты и затем экстрагировали этилацетатом.

Органический экстракт промывали 10%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия в указанном порядке, после чего его высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем перегонки при пониженном давлении, и остаток очищали путем препаративной тонкослойной хроматографии с использованием в качестве растворителя смеси (с объемным соотношением 10:1) метилхлорида и метанола и в результате получали 850 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка плавящегося при 107-109°C.

Элементный анализ для

C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl  $\cdot$  1/2H<sub>2</sub>O (мол.м. 639,16)

Вычислено, %: C 58,26, H 6,46, N 10,96, Cl 5,55

Найдено, %: C 58,35, H 6,56, N 10,93, Cl 5,46.

Масс-спектр (m/z): 612 (M<sup>+</sup>-17), 577, 514, 493, 477, 398, 368, 318, 91 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3331, 1700, 1667, 1530, 1455, 1267, 1228.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,31, 1,34 (вместе 9H, каждый синглет); 2,05-2,08 (1H, мультиплет); 2,37-2,46 (1H, мультиплет); 2,60-2,70 (1H, мультиплет); 2,73-2,97 (3H, мультиплет); 3,72 (1H, дублет дублетов, J = 2,9 и 7,3 Гц); 4,30-4,45 (5H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,10-7,40 (10H, мультиплет).

Пример 2

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-оксо-L-пролинамид

Повторяли процедуру, подобную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали (2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил)-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и 1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-4-оксо-L-пролинамид (полученный так, как описано в получении 3) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и получили указанное в заголовке соединение в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 116-120°C

Элементный анализ для  $C_{31}H_{39}N_5O_8 \cdot 1/2H_2O$  (моп. м. 618,69)  
Вычислено, %: C 60,18, H 6,52, N 11,32  
Найдено, %: C 59,92; H 6,63, N 11,27.  
Масс-спектр (m/z): 609 (M<sup>+</sup>, 592, 574, 501, 493, 448, 401, 368, 351, 290, 108 (основной пик))

Спектр инфракрасного излучения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3338, 1767, 1665, 1535, 1455, 1394, 1367, 1323, 1261, 1226, 1187, 1112, 1050

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 2,41-2,92 (6H, мультиплет); 4,18-4,52 (6H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,12-7,36 (10H, мультиплет).

Пример 3. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-гидрокси-L-пролинамид.

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали (2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и (4S)-1-бензилоксикарбонил-N-трет-бутил-4-гидрокси-L-пролинамид (полученный так, как описано в получении 4) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединение в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 113-115°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{40}N_5O_8 \cdot H_2O$  (моп. м. 628,71)

Вычислено, %: C 59,22, H 6,73, N 11,14.  
Найдено, %: C 59,61; H 6,82; N 11,37

Масс-спектр (m/z): 594 (M<sup>+</sup>-16), 576, 522, 495, 477, 450, 404, 386, 343, 290, 86 (основной пик)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3327, 1660, 1534, 1499, 1455, 1394, 1367, 1326, 1266, 1227, 1110, 1090, 1054.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,31, 1,34 (вместе 9H, каждый синглет); 1,90 (1H, дублет триплетов, J = 3,4 и 13,2 Гц); 2,30-2,41 (2H, мультиплет); 2,63 (1H, дублет дублетов, J = 5,9 и 15,6 Гц); 3,78 (1H, дублет дублетов, J = 4,4 и 10,8 Гц); 3,87 (1H, дублет дублетов, J = 2,5 и 10,8 Гц); 4,28-4,47 (5H, мультиплет); 5,07 (2H, синглет); 7,09-7,36 (10H, мультиплет)

Пример 4. (4R)-1-[(2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-гидрокси-L-пролинамид.

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали (2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и (4R)-1-трет-бутил-4-гидрокси-L-пролинамид (полученный так, как описано в получении 5) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использовали в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединение в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 115-120°C

Элементный анализ для  $C_{31}H_{40}N_5O_8 \cdot 1/2H_2O$  (моп. м. 619,70)  
Вычислено, %: C 60,08; H 6,67; N 11,30  
Найдено, %: C 60,01; H 7,00; N 11,22.

Масс-спектр (m/z): 594 (M<sup>+</sup>-16), 576, 522, 495, 450, 403, 386, 343, 108 (основной пик)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3337, 1669, 1536 (плечо), 1455, 1393, 1366, 1331, 1258, 1229.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,32 (9H, синглет); 2,02-2,20 (2H, мультиплет); 2,46 (1H, дублет дублетов, J=15,1 и 7,8 Гц); 2,62 (1H, дублет дублетов, J=15,1 и 5,9 Гц); 2,77-2,84 (2H, мультиплет); 3,76-3,78 (2H, мультиплет); 4,26-4,33 (1H, мультиплет); 4,43, 4,54 (4H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,08-7,36 (10H, мультиплет).

Пример 5. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-морфолино-L-пролинамид.

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали (2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и (4S)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-4-морфолино-L-пролинамид (полученный так, как описано в получении 6) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединение в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 115-117°C.

Элементный анализ для  $C_{35}H_{48}N_6O_8 \cdot 3/4H_2O$  (моп. м. 694,32)  
Вычислено, %: C 60,55, H 7,18; N 12,10.  
Найдено, %: C 60,59, H 7,14; N 12,14.

Масс-спектр (m/z): 680 (M<sup>+</sup>), 663, 632, 620, 572, 563, 529, 499, 472, 450, 429, 415, 385, 341, 310, 108 (основной пик)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3330, 1672, 1536, 1454, 1393, 1357, 1311, 1268, 1228, 1158, 1118, 1089, 1048

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H,

синглет); 1,78 (квартет,  $J=10,7$  Гц); 2,37-2,65 (7H, мультиплет); 2,71-2,90 (2H, мультиплет); 3,44 (1H, триплет,  $J=9,8$  Гц); 3,67-3,71 (4H, мультиплет); 4,11-4,17 (1H, мультиплет); 4,28-4,36 (2H, мультиплет); 4,41-4,46 (2H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,09-7,36 (10H, мультиплет)

Пример 6 Сложный трет-бутиловый эфир (4R)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-трет-бутокси-L-пролина

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и сложный трет-бутиловый эфир (4R)-4-трет-бутокси-L-пролина (полученный так, как описано в получении 7) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 100-102°C.

Элементный анализ для  $C_{35}H_{48}N_4O_9$  (мол. м. 668,80).

Вычислено, %: C 62,86; H 7,23; N 8,38.  
Найдено, %: C 62,60; H 7,53; N 8,09.

Пример 7 (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-бром-N-трет-бутил-L-пролинамид

Повторяли процедуру, подобную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и (4S)-N-трет-бутоксикарбонил-4-бром-N-трет-бутил-L-пролинамид (полученный так, как описано в получении 8) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 100-105°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{40}N_5O_9Br \cdot 1/2H_2O$  (мол. м. 683,61).

Вычислено, %: C 54,47; H 6,04; N 10,24; Br 11,69.  
Найдено, %: C 54,61; H 6,10; N 10,10; Br 11,31.

Масс-спектр ( $m/z$ ) 674 ( $M^+ + 1$ ), 594, 576, 494, 476, 426, 398, 368, 350, 274, 249, 210, 148, 91 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3331, 1668, 1527, 1455, 1393, 1366, 1318, 1250, 1227, 1157, 1112, 1051, 1029.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 2,18 (1H, дублет триплетов,  $J=12,7$  и  $9,3$  Гц); 2,41 (1H, дублет дублетов,  $J=7,8$  и  $15,1$  Гц); 2,61 (1H, дублет дублетов,  $J=5,9$  и  $15,1$  Гц); 2,72-2,84 (2H, мультиплет); 2,90-2,96 (1H, мультиплет); 3,78 (1H, дублет дублетов  $J=1,9$  и  $7,8$  Гц); 4,26-4,45 (5H, мультиплет); 5,07 (2H,

синглет); 7,10-7,36 (10H, мультиплет).

Пример 8

(1S,4S)-5-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-2,5-оксазобифен-3-он

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали

(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и (1S,4S)-5-трет-бутоксикарбонил-2,5-оксазобифен-3-он (полученный так, как описано в получении 9) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 147-152°C.

Элементный анализ для

$C_{27}H_{30}N_4O_8 \cdot 2H_2O$  (мол. м.) 574,59.

Вычислено, %: C 56,44; H 5,96; N 9,75.

Найдено, %: C 56,45; H 5,89; N 9,80.

Пример 9

(1S,4S)-5-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-2,5-дизазабифен-3-он

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали

(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и

(1S,4S)-5-трет-бутоксикарбонил-2-трет-бутил-2,5-дизазабифен-3-он (полученный так, как описано в получении 10) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 112-115°C.

Элементный анализ для

$C_{31}H_{39}N_5O_7 \cdot 1/2H_2O$  (мол. м. 602,70).

Вычислено, %: C 61,78; H 6,69; N 11,62.

Найдено, %: C 61,78; H 6,85; N 11,51.

Пример 10

(4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-фенилтио-L-пролинамид.

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали

(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-фенилмасляную кислоту (полученную так, как описано в получении 1) и

(4S)-N-трет-бутоксикарбонил-4-фенилтио-L-пролин-трет-бутиламид (полученный так, как описано в получении 11) в относительных пропорциях, аналогичных тем, что использованы в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединения в виде бесцветных порошкообразных кристаллов, плавящихся при 96-98°C.

Элементный анализ для



$C_{37}H_{45}N_5O_7 \cdot 1/2H_2O$  (мол. м. 712,87).  
Вычислено, % C 62,34, H 6,50, N 9,82, S 4,50.

Найдено, % C 62,45; H 6,45, N 9,70, S 4,46.  
Масс-спектр (m/z): 686 ( $M^+ - 1$ ), 587, 577, 522, 495, 478, 435, 382, 365, 336, 178 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3332, 1668, 1585, 1529, 1454, 1393, 1366, 1264, 1227.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,31, 1,33 (вместе 9H, каждый синглет); 1,80 - 1,90 (1H, мультиплет); 2,36 - 2,45 (1H, мультиплет); 2,48 - 2,65 (2H, мультиплет); 2,69 - 2,79 (1H, мультиплет); 2,88 - 2,95 (1H, мультиплет); 3,51 (1H, триплет, J = 10,3 Гц); 3,68 - 3,76 (1H, мультиплет); 4,18 - 4,45 (5H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,10 - 1,49 (15H, мультиплет).

Пример 11.  
(3R)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-3-гидрокси-L-пролинамид.  
К раствору 50 мг (0,13 ммоль) (3R)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 12) в 0,5 мл метанола добавляли 1,5 мл четырехнормального раствора хлороводорода в диоксане, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток смешивали с бензолом. Затем удаляли путем отгонки избыточной хлороводород в виде азеотропной смеси с бензолом. Полученный остаток высушивали в вакууме в течение 2 часов, и весь полученный в результате гидрохлорид (3R)-N-трет-бутил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролинамида вводили в химическое взаимодействие с 55 мг (0,13 ммоль) (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты (полученный так, как описано в получении 1), после чего осуществляли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 1 и получили в результате 33 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 109 - 112°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{41}N_5O_8 \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 620,69).  
Вычислено, % C 59,98; H 6,82; N 11,28.  
Найдено: C 60,15; H 7,02; N 11,05.

Пример 12 (3S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-3-хлор-L-пролин амид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в получении 13(a), отщепляли силильную группу (3R)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 12) и в результате получили (3R)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-3-гидрокси-L-пролинамид, после чего полученную гидроксильную группу преобразовали в хлорогруппу аналогично тому, как описано в получении 2, и получили (3R)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-3-хлор-L-пролинамид. Затем, следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 11, удаляли трет-бутоксикарбонильную группу, и полученный (3R)-N-трет-бутил-3-хлор-L-пролинамид конденсировали с (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислотой (полученной так, как описано в получении 1) следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, и в результате получили указанное в заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 102 - 104°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{40}N_5O_7Cl \cdot H_2O$  (мол. м. 648,14).

Вычислено, % C 57,44; H 6,53; N 10,81.  
Найдено, % C 57,44; H 6,36; N 10,43.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3331, 1671, 1537.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD = 5:1 по объему, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет); 2,15 - 2,28 (1H, мультиплет); 2,40 - 2,85 (5H, мультиплет); 3,75 - 3,92 (2H, мультиплет); 4,21 - 4,48 (3H, мультиплет); 4,60 - 4,72 (2H, мультиплет); 5,09 (2H, синглет); 7,12 - 7,40 (10H, мультиплет).

Пример 13 (3S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-3-гидрокси-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 11, 28 мг (0,10 ммоль) (3S)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-3-гидрокси-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 13) обрабатывали для удаления трет-бутоксикарбонильной группы. Затем полученный (3S)-N-трет-бутил-3-гидрокси-L-пролинамид конденсировали с 52 мг (0,12 ммоль) (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты (полученной так, как описано в получении 1) и получили в результате 40 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 111 - 113°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{41}N_5O_8 \cdot 0,75H_2O$  (мол. м. 625,19).

Вычислено, % C 59,55; H 6,85; N 11,20.  
Найдено, % C 59,73; H 6,86; N 10,82.

Масс-спектр (m/z): 594 ( $m^+ - 17$ ), 494, 450, 403, 386, 290, 244, 187, 153, 127, 86, 58.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3332, 1668, 1535.

Спектр магнитного ядерного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD = 5:1 по объему, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 1,89 - 2,01 (1H, мультиплет); 2,20 - 2,33 (1H, мультиплет); 2,49 - 2,60 (2H, мультиплет); 2,75 - 2,95 (2H, мультиплет); 3,68 - 3,85 (2H, мультиплет); 4,17 - 4,51 (5H, мультиплет); 6,08 (2H, синглет); 7,11 - 7,40 (10H, мультиплет).

Пример 14 (4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(2-Хиноксалинкарбонил)-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-хлор-L-пролинамид.

К раствору 300 мг (0,48 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-

бутил-4-хлор-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 1) в метаноле добавляли 0,6 мл однонормальной водной хлористоводородной кислоты и через смесь барботировали струю водорода при атмосферном давлении в течение 3 ч в присутствии 60 мг 10%-ного, масса/масса, палладия на древесном угле для удаления бензилоксикарбонильной группы. Весь полученный гидрохлорид (4S)-1-[(2S, 3S)-3-L-аспарагинил-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-4-хлорпролинамида и 99 мг (0,57 ммоль) 2-хиноксалинкарбоновой кислоты растворяли в 5 мл диметилформамида, и к этому раствору добавляли 93 мг (0,57 ммоль) диэтилдианфосфата и 144 мг (1,44 ммоль) триэтиламина при охлаждении льдом. Полученную смесь перемешивали 3 ч, после чего ее концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток смешивали с 10%-ным, масса/объем, водным раствором гидрокарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием в качестве проявляющего растворителя смеси (10:1 по объему) метилхлорида и метанола, получив в результате 140 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 132 - 134°C.

Элементный анализ для

$C_{32}H_{38}N_7O_6Cl \cdot H_2O$  (мол. м. 661,16)

Вычислено, %: C 58,13; H 5,94; N 14,83; Cl 5,36.

Найдено: C 58,25; H 6,06; N 14,67; Cl 5,31.

Масс-спектр (m/z): 651 (M<sup>+</sup>), 634, 615, 598, 535, 525, 498, 449, 403, 390, 340, 290, 271 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{max}}$  см<sup>-1</sup>: 3338, 1669-пр, 1522, 1493, 1455, 1408, 1393, 1455, 1408, 1393, 1366, 1268, 1226, 1206, 1127.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц),  $\delta$  мд: 1,27, 1,36 (вместе 9H, каждый синглет), 2,08 - 2,13 (1H, мультиплет), 2,70 - 2,80 (4H, мультиплет), 2,83 - 2,96 (1H, мультиплет), 3,72 - 3,78 (1H, мультиплет), 4,34 - 4,45 (5H, мультиплет), 4,91 (1H, триплет, J = 6,4 Гц), 6,86 (1H, триплет, J = 7,3 Гц), 7,02 (2H, триплет, J = 7,3 Гц), 7,23 (2H, дублет, J = 7,3 Гц), 7,93 - 8,01 (2H, мультиплет), 8,18 - 8,25 (2H, мультиплет), 9,49 (1H, синглет).

Пример 15

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бутоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

15(a)

(2S,3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилмасляная кислота

K 30,5 г (86 ммоль)

(2S,3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилбутиронитрила [синтезированного методом, описанным M. T. Reetz et al в "Tetrahedron Letters", 29, N 27, 3295-3298

(1988)] добавляли 800 мл смеси (1:1 по объему) концентрированной водной хлористоводородной кислоты и метанола, и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Во время продолжения реакции имело место растворение твердого вещества. Затем реакционную смесь концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении по четверти его первоначального объема, после чего ее нейтрализовали однонормальным водным гидроксидом натрия до значения pH, равного 6 - 7. Смесь опять концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду, и отфильтровывали выделившееся при этом кристаллическое вещество. Это вещество растворяли в 130 мл смеси (9:1 по объему) однонормального водного раствора гидроксида натрия (129 ммоль) и метанола, и полученный раствор перемешивали 3 ч. В конце этого времени реакционную смесь подкисляли путем добавления 10%-ного, масса/объем, водного раствора лимонной кислоты и затем концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Затем добавляли воду со льдом, и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт промывали 10%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Удаляли путем фильтрации нерастворимое вещество, и к содержащему эфир раствору добавляли 17,1 г (95 ммоль) дициклогексиламина, а выделившийся при этом продукт тоже промывали диэтиловым эфиром. Полученное кристаллическое вещество было распределено между 10%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты и диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой и насыщенным водным хлоридом натрия (в указанном порядке), после чего его высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении, и к остатку добавляли гексан, получив в результате 27,7 г (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде аморфного порошка, плавящегося при 61 - 65 °C.

15(b) 1-[(2S,

3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

11,1 г (41,4 ммоль)

1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-L-пролинамида обрабатывали четырехнормальным раствором хлороводорода в диоксане, чтобы удалить трет-бутоксикарбонильную группу и получить гидрохлорид.

N-трет-бутил-L-пролинамида

14,0 г (37,0 ммоль)

(2S,3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты, полученной так, как на стадии (a), описанной выше) и весь гидрохлорид N-третбутил-L-пролинамида

суспендировали в 250 мл метилхлорида, и к суспензии медленно добавляли по каплям 6,7 г (110,9 ммоль) диэтилдианфосфата и 11,2 г (110,9 ммоль) триэтиламина. Смесь затем перемешивали в течение 5 ч. После окончания этого времени реакционную смесь промывали 10%-ным (масса к объему)

водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток перекристаллизовывали из гексана, получив в результате 16,6 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 122 - 123°C.

Элементный анализ для  $C_{33}H_{41}N_3O_3$  (мол.м. 527,71),

Вычислено, % C 75,11, H 7,83, N 7,96.

Найдено, % C 74,98, H 7,81, N 7,92

15(c)

1-[(2S,3S)-3-Амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Раствор 22,0 г (41,7 ммоль) (2S,3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил-N-трет-бутил-L-пролинамида полученного так, как на стадии (b), описанной выше, в 200 мл 4,4%-ного (объем к объему) метанолового раствора муравьиной кислоты перемешивали при температуре 4 ч в присутствии 2,2 г палладиевой черни и в среде водорода. Среду заменяли азотом, после чего отфильтровывали катализатор. Затем концентрировали фильтрат путем выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем экстрагировали метиленхлоридом. Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток подвергали перекристаллизации из бензола и в результате получили 12,7 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 159 - 161°C.

Элементный анализ для  $C_{19}H_{29}N_3O_3$  (мол.м. 347,46),

Вычислено, % C 65,68, H 8,41, N 12,09.

Найдено, % C 65,79, H 8,44, N 12,05.

15(d)

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-трет-Бутоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

К раствору 12,7 г (36,6 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в стадии (c), описанной выше) в 100 мл диметилформамида добавляли с охлаждением льдом 15,5 г (43,9 ммоль) сложного пара-нитрофенилового эфира N<sup>2</sup>-трет-буксокарбонил-L-аспарагина и 7,33 г (72,3 ммоль) триэтиламина, и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. После окончания этого времени реакционную смесь вливали в воду со льдом, после чего ее экстрагировали метиленхлоридом. Затем органический экстракт промывали однонормальным раствором гидроксида натрия, 10%-ным, масса/объем, водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Экстракт затем высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток подвергали перекристаллизации из смеси метиленхлорида и гексана и в результате получили 17,6 г указанного в

заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 113 - 115°C

Элементный анализ для  $C_{28}H_{43}N_5O_7 \cdot H_2O$  (мол.м. 347,46),

Вычислено, % C 58,01, H 7,83, N 12,08

Найдено, % C 58,25, H 7,77, N 11,76

Пример 16

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-[4-(Бензилоксикарбониламин)о]феноксиацетил)-

L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием 99,8 мг (0,33 ммоль)

4-бензилоксикарбониламино)феноксиуксусно

й кислоты (полученный так, как описано в получении 15) и 150 мг (0,30 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-(L-аспарагиниламино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-

L-пролинамидгидрохлорида { полученного путем обработки 1-[(2S,3S)-3-/N<sup>2</sup>-трет-буксокарбонил-L-аспарагини

л/амино-2-

гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-про

линамида, полученного так, как описано в

примере 15, четырехнормальным раствором

хлороводорода в диоксане}, получили 164 мг

указанного в заголовке соединения в виде

белого порошка, плавящегося при 103 -

105°C

Элементный анализ для  $C_{39}H_{48}N_6O_9 \cdot 1/2 H_2O$  (мол.м. 753,83).

Вычислено, % C 62,13, H 6,55, N 11,15.

Найдено, % C 62,06, H 6,52, N 11,21.

Масс-спектр (m/z): 593, 327, 300, 273, 228, 192, 166, 108, 91, 70.

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{max}}$  см<sup>-1</sup>: 3325, 1672, 1512.

Спектр ядерного магнитного резонанса

(270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет), 1,85 - 2,20 (4H, мультиплет); 2,55 - 2,68 (2H, мультиплет), 2,75 - (1H, дублет

дублетов, J = 9,8 и 14,2 Гц), 2,88 (1H, дублет дублетов, J = 4,4 и 14,2 Гц); 3,68 - 3,78 (2H, мультиплет); 4,31 - 4,46 (5H, мультиплет); 4,67 - 4,75 (1H, мультиплет); 5,16 (2H, синглет), 6,88 - 6,93 (2H, мультиплет); 7,08 - 7,42 (2H, мультиплет).

Пример 17. 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-

(4-Аминофеноксиацетил)-L-аспарагинил]амин

о-2-гидрокси-4-

фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида

гидрохлорид

К раствору 105 мл (0,14 ммоль)

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-

[4-(бензилоксикарбониламино)феноксиацетил

]-L-аспарагинил] амино-2-

гидрокси-4-фенилбутирил]

-N-трет-бутил-L-пролинамида (получают так, как описано в примере 15) в 5 мл метанола

добавляли 0,16 мл (0,16 ммоль)

однонормальной водной хлористоводородной

кислоты, и смесь перемешивали 2 ч в

присутствии 70 мг палладия на древесном

угле в атмосфере водорода. По окончании

этого времени удаляли катализатор путем

фильтрации, а затем удаляли растворитель

путем отгонки при пониженном давлении.

Полученный остаток смешивали с бензолом,

и смесь обезвоживали путем азеотропной

перегонки. Эту операцию повторяли второй

раз, после чего остаток порошоквали с

диэтиловым эфиром, получив в результате 89

мг указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого порошка, плавящегося при 165 - 168°C

Элементный анализ для  $C_{31}H_{42}N_6O_7HCl \cdot 2,3 H_2O$  (молекулярная масса 688,60)

Вычислено, % C 54,07, H 6,97, N 12,21.

Найдено, % C 54,12; H 6,72, N 12,16.

Масс-спектр (m/z): 610 ( $M^+$ ), 593, 493, 396, 263, 228, 171, 108, 70

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}} \text{ см}^{-1}$  3328, 1668, 1537, 1509.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  м.д.: 1,31 (синглет); 1,85-2,22 (4H, мультиплет); 2,56-2,70 (2H, мультиплет); 2,75 (1H, дуплет дублетов, J= 10,3 и 14,2 Гц); 2,90 (1H, дуплет дублетов, J= 3,9 и 14,2 Гц); 3,70-3,80 (2H, мультиплет); 4,32-4,45 (3H, мультиплет); 4,54 (2H, синглет); 4,70-4,76 (1H, мультиплет); 7,07-7,37 (9H, мультиплет).

Пример 18

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-[4-(Глициламино)феноксиацетил]-L-аспарагинил)-

-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-пролинамида гидрохлорид

К раствору 55 мг (0,085 ммоль)

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-

-(4-аминофеноксиацетил)-L-аспарагинил]

-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]

-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида

(полученного так, как описано в примере 17)

в 1 мл диметилформамида добавляли 25,5 мг

(0,093 ммоль) сложного сукцинимидоэфира

трет-бутоксикарбонилглицина и 26,0 мкл

(0,187 ммоль) триэтиламина, и смесь

перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 дней. По окончании этого времени

реакционную смесь освобождали от

растворителя путем перегонки при

пониженном давлении, и остаток разбавляли

этилацетатом. Полученный органический

раствор промывали 5%-ным (масса к объему)

водным раствором лимонной кислоты,

5%-ным (масса к объему) водным раствором

гидрокарбоната натрия и насыщенным

водным раствором хлорида натрия (в

указанном порядке), после чего его

высушивали над безводным сульфатом

натрия. Затем удаляли растворитель путем

отгонки при пониженном давлении, и

полученный остаток очищали посредством

препаративной тонкослойной хроматографии

с использованием смеси (7:1 по объему)

метилхлорида и метанола в качестве

проявляющего растворителя, получив в

результате 22 мг 1-[(2S,

3S)-3-(N<sup>2</sup>-[4-(N-трет-бутоксикарбонилглицила

мино) феноксиацетил]

-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбут

ирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида в виде

белого порошка. Весь этот порошок (22 мг)

растворяли в 0,5 мл метанола, и к

полученному раствору добавляли 2 мл

четырёхнормального раствора

хлороводорода в диоксане. Смесь затем

перемешивали при комнатной температуре в

течение 30 мин. По окончании этого времени

удаляли растворитель путем отгонки при

пониженном давлении и остаток смешивали с

бензолом. Избыток хлороводорода удаляли

путем азеотропной перегонки и остаток

растворяли в воде и затем лиофилизировали.

В результате получили 19 мг указанного в

заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 156-159°C

Элементный анализ для

$C_{33}H_{45}N_7O_8HCl \cdot 2,5 H_2O$  (мол.м 749,25)

Вычислено, % C 52,90, H 6,86, N 13,09

Найдено, % C 52,82, H 6,61, N 12,84

Масс-спектр (m/z): 593, 493, 396, 327, 256, 228, 166, 120, 108, 70.

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{макс}} \text{ см}^{-1}$ : 3304, 1669, 1544, 1509.

Спектр ядерного магнитного резонанса

( $D_2O$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,10 (9H, синглет);

1,64-1,98 (3H, мультиплет); 2,02-2,16

(1H, мультиплет); 2,27-2,58 (3H, мультиплет);

2,71 (1H, дуплет дублетов, J= 3,4 и 14,2

Гц); 3,48-3,67 (2H, мультиплет); 3,79 (2H,

синглет); 4,13-4,30 (2H, мультиплет);

4,35-4,45 (3H, мультиплет); 4,49-4,54 (1H,

мультиплет); 6,77-6,85 (2H, мультиплет);

6,95-7,14 (5H, мультиплет); 7,20-7,28 (2H,

мультиплет)

Пример 19. 1-[(2S, 3S)-3-{

N<sup>2</sup>-[4-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)-

-феноксиацетил]-L-аспарагинил]

-амино-2-гидрокси-4-фенил-бутирил]-N-

-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что

описана в примере 14, но с использованием в

качестве исходных материалов 70 мг (0,22

ммоль)

4-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)-фен

оксиуксусной кислоты (полученной так, как

описано в получении 16) и 100 мг (0,20

ммоль)

1-[(2S,3S)-3-(L-аспарагиниламино)-2-гидрокси-

4-фенилбутирил-N-

трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида,

получили 97 мг указанного в заголовке

соединения в виде белого порошка,

плавящегося при 98-100°C.

Элементный анализ для

$C_{40}H_{50}N_6O_9 \cdot 0,5 H_2O$  (мол.м 767,86).

Вычислено, % C 62,56; H 6,70, N 10,95

Найдено, % C 62,61; H 6,62, N 10,84

Масс-спектр (m/z): 741 ( $M^+$ -17), 641, 501, 411, 314, 256, 228, 171, 155, 120, 91, 70.

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{макс}} \text{ см}^{-1}$ : 3339, 1679, 1511.

Спектр ядерного магнитного резонанса

(270 МГц,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H,

синглет); 1,85-2,21 (4H, мультиплет);

2,52-2,69 (2H, мультиплет); 2,75 (1H, дуплет

дублетов, J=10,3 и 14,2 Гц); 2,87 (1H,

дуплет дублетов, J= 4,4 и 14,2 Гц); 3,26

(3H, синглет); 3,69-3,78 (2H, мультиплет);

4,35-4,44 (3H, мультиплет); 4,47-4,52 (2H,

мультиплет); 4,70-4,77 (2H, мультиплет);

5,10 (2H, синглет); 6,94-7,00 (2H,

мультиплет); 7,05-7,35 (12H, мультиплет).

Пример 20

1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-[4-(Метиламино)феноксиацет

ил]

-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбут

ирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида

гидрохлорид

Следуя процедуре, аналогичной той, что

описана в примере 17, но с использованием в

качестве исходного материала 68 мг (0,090

ммоль)

1-[(2S, 3S)-3-{

N<sup>2</sup>-[4 (N-бензилоксикарбонил-N-метиламино/

феноксиацетил]-L-аспарагинил]-амино-2-гидро

кси-4-фенилбутирил]-N-

трет-бутил-L-пролинамида (полученного так

как описано в примере 19), получили 57 мг указанного в заголовке соединения в виде бледного красно-коричневого порошка, плавящегося при 151-154°C

Элементный анализ для

$C_{32}H_{44}N_6O_7HCl \cdot 3H_2O$  (мол. м. 715,23):

Вычислено, % C 53,73, H 7,05, N 11,75.

Найдено, % C 53,86, H 6,82, N 11,07.

Масс-спектр (m/z): 624 ( $M^+$ , 607, 508, 410, 327, 277, 228, 180, 171, 122, 70).

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3311, 1672, 1511.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 1,88-2,25 (4H, мультиплет); 2,53-2,94 (4H, мультиплет); 3,04 (3H, синглет); 3,70-3,79 (2H, мультиплет); 4,33-4,46 (3H, мультиплет); 4,53-4,59 (2H, мультиплет); 4,70-4,77 (2H, мультиплет); 7,07-7,30 (7H, мультиплет); 7,40-7,48 (2H, мультиплет).

Пример 21.

1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N,N-Диметиламино)феноксиацетил]-L-

аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

К раствору 30 мг (0,13 ммоль) этил-4-(N,N-диметиламино)-феноксиацетата (полученного так, как описано в получении 18) в 1 мл метанола добавляли 0,15 мл однонормального водного раствора гидроксида лития, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании этого времени удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, полученный остаток смешивали с бензолом и смесь обезвоживали путем азеотропной перегонки. Эту операцию повторяли еще раз, после чего остаток высушивали в вакууме в течение 2 ч и в результате получили 26 мг 4-(N,N-диметиламино)феноксиацетата лития.

Затем повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 14, но с использованием всей этой соли лития и 60 мг (0,12 ммоль)

1-[(2S,3S)-3-(L-аспарагиниламино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил]

-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида в качестве исходных материалов, и в результате получили 40 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-красноватого белого порошка, плавящегося при 102-104°C

Элементный анализ для

$C_{33}H_{46}N_6O_7 \cdot 0,5H_2O$  (мол. м. 638,75):

Вычислено, % C 61,19, H 7,31, N 12,98.

Найдено, % C 61,37, H 7,24, N 12,83.

Масс-спектр (m/z): 638 ( $M^+$ ), 621, 522, 424, 291, 256, 228, 171, 136, 120, 70.

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3333, 1672, 1514.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 1,86-2,24 (4H, мультиплет); 2,55-2,93 (10H, мультиплет); 3,69-3,77 (2H, мультиплет); 4,32-4,45 (5H, мультиплет); 4,69-4,76 (1H, мультиплет); 6,77-6,93 (4H, мультиплет); 7,06-7,29 (5H, мультиплет).

Пример 22. 1-{ [2S,3S]-3-[N<sup>2</sup>-(трет-Бутоксикарбонилсаркозил)-N-метиламино] феноксиацетил]-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил}

-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием в качестве исходных материалов 120 мг (0,34 ммоль)

5 4-[N-(трет-буксокарбонилсаркозил)-N-метил]-аминофеноксиуксусной кислоты (полученной так, как описано в получении 19) и 154 мг (0,31 ммоль)

1-[(2S,3S)-3-(L-аспарагиниламино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-

10 трет-бутил-L-пропилинамидгидрохлорида, получили 130 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 117-120°C

Элементный анализ для

15  $C_{40}H_{57}N_7O_{10} \cdot 0,5H_2O$  (мол. м. 804,92):

Вычислено, % C 59,68; H 7,26; N 12,18.

Найдено, % C 59,98; H 7,46; N 11,81.

Масс-спектр (m/z): 679 ( $M^+$  - 116), 624, 607, 578, 481, 428, 410, 350, 70 (основание).

20 Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3336, 1678, 1510, 1391, 1245, 1153.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CDCl_3$ , 270 МГц)  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 1,44 (9H, синглет); 1,92-2,35 (4H, мультиплет); 2,52-2,80 (4H, мультиплет); 2,88 (3H, синглет); 3,23 (3H, синглет); 3,62-3,72 (4H, мультиплет); 4,07 (1H, триплет); 4,44 (5H, широкий синглет); 4,73 (2H, широкий синглет); 5,57 (1H, широкий синглет); 6,09 (1H, широкий синглет); 6,47 (1H, широкий синглет); 6,95-7,00 (2H, мультиплет); 7,12-7,23 (6H, мультиплет); 7,45-7,52 (1H, мультиплет).

Пример 23.

35 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-Саркозил-N-метиламино) феноксиацетил]-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида гидрохлорид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 18, но с использованием 100 мг (0,13 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(N-трет-буксокарбонилсаркозил)-N-метиламино] феноксиацетил]-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил] -N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 22), удалив трет-буксокарбонильной группы аналогично тому, как описано в первой части примера 1, и затем лиофилизировав продукт, получили 70 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 138-147°C

50 Элементный анализ для

$C_{35}H_{49}N_7O_8HCl \cdot 3,5H_2O$  (мол. м. 795,32):

Вычислено, % C 52,85; H 7,22; N 12,33.

Найдено, % C 52,84; H 7,03; N 12,18.

Пример 24.

55 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(N-(трет-Буксокарбонилглицил)-N-метил]-аминофеноксиацетил]-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

60 Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием в качестве исходных материалов 90 мг (0,27 ммоль)

4-[N-(трет-буксокарбонилглицил)-N-метил]-аминофеноксиуксусной кислоты (полученного так, как описано в получении 20) и 125 мг (0,25 ммоль)

1-[(2S,3S)-3-(L-аспарагинамино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида. получили 100 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка плавящегося при 118-123°C

Элементный анализ для

$C_{39}H_{55}N_7O_{10} \cdot H_2O$  (мол. м. 799,90).

Вычислено, % C 58,56, H 7,31, N 12,26

Найдено, %: C 58,16, H 7,08, N 12,14.

Масс-спектр (m/z): 680 ( $M^+$  - 100), 664, 624, 607, 584, 507, 444, 434, 378, 327, 70 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup> 3336, 1668, 1509, 1454, 1393, 1247

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет), 1,39 (9H, синглет), 1,87-2,04 (2H, мультиплет), 2,12-2,18 (1H, мультиплет), 2,31-2,38 (1H, мультиплет), 2,45-2,52 (1H, мультиплет), 2,67-2,82 (3H, мультиплет), 3,25 (3H, синглет), 3,56-3,64 (2H, мультиплет), 3,66-3,68 (2H, мультиплет), 4,03-4,06 (1H, мультиплет), 4,45-4,50 (5H, мультиплет), 4,69-4,75 (2H, мультиплет), 5,47 (1H, широкий синглет), 5,65 (1H, широкий синглет), 6,23 (1H, широкий синглет), 6,51 (1H, широкий синглет), 6,95 (2H, дублет, J = 9,24 Гц), 7,12-7,28 (6H, мультиплет), 7,43-7,45 (1H, мультиплет).

Пример 25

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-(N-глицил-N-метиламино) феноксиацетил)-L-аспарагинил] -амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида гидрохлорид

Повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 18, за исключением того, что в качестве исходного материала использовали 70 мг (0,09 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-(N-трет-бутоксикарбонилглицил)-N-метил]аминофеноксиацетил)-L-аспарагинил] -амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 24) и что удаляли трет-бутоксикарбонильную группу так как описано в примере 1(а), после чего продукт лиофилизировали, получив в результате 64 мг указанного в заголовке соединения в виде гигроскопического белого порошка.

Масс-спектр (m/z): 664 ( $M^+$ -17).

Элементный анализ для

$C_{34}H_{47}N_7O_8HCl \cdot 4,5H_2O$  (мол. м. 799,31).

Вычислено, % C 51,09, H 7,19, N 12,27.

Найдено, %: C 50,87, H 6,86, N 11,83

Пример 26. (4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-Бензилоксикарбониламинофенокси)-ацетил-L-аспарагинил] -амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием 115 мг (0,38 ммоль) 4-(N-бензилоксикарбонил)аминофеноксиуксусной кислоты (полученной так, как описано в получении 15) и 169 мг (0,32 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-L-аспарагинамино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорид а. получили 160 мг указанного в заголовке соединения, плавящегося при 113-115 °C.

Элементный анализ для

$C_{39}H_{47}N_7O_9Cl \cdot 0,5H_2O$  (мол. м. 788,28)

Вычислено, %: C 59,42, H 6,14, N 10,68.

Найдено, %: C 59,61, H 6,17, N 10,52

5 Масс-спектр (m/z): 627, 591, 518, 491, 422, 397, 300, 262, 243, 205, 120, 108, 91, 79, 58

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup> 3321, 1668, 1512.

10 Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет), 2,04-2,18 (1H, мультиплет), 2,51-2,97 (5H, мультиплет), 3,64-3,78 (1H, мультиплет), 4,18-4,48 (2H, мультиплет), 4,66-4,67 (1H, мультиплет), 5,16 (2H, синглет), 6,86-6,95 (2H, мультиплет), 7,07-7,42 (12H, мультиплет);

15 Пример 27 (4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-Аминофеноксиацетил)-L-аспарагинил] -амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида гидрохлорид

20 Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 17, но с использованием 100 мг (0,23 ммоль) (4S)-1-[2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-бензилоксикарбониламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил] -амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 26), получили 71 мг указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого порошка, плавящегося при 157-160°C.

Элементный анализ для

$C_{31}H_{41}N_6O_7Cl \cdot 3,5H_2O \cdot HCl$  (мол. м. 744,66)

Вычислено, %: C 50,00, H 6,63, N 11,29

Найдено, %: C 49,70, H 6,29, N 11,28.

35 Масс-спектр (m/z): 644 ( $M^+$ ), 627, 591, 491, 396, 263, 205, 166, 108, 91, 68, 44.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr)  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 3327, 1665, 1534, 1509.

40 Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет), 2,05-2,18 (1H, мультиплет), 2,53-3,01 (5H, мультиплет), 3,70-3,78 (1H, мультиплет), 4,21-4,58 (1H, мультиплет), 4,67-4,78 (1H, мультиплет), 7,05-7,15 (2H, мультиплет), 7,20-7,35 (7H, мультиплет).

45 Пример 28 (1S, 4S)-5-[(2S,3S)-3-(N-Бензилоксикарбонил-3-циан-L-аланин)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-2,5-оказобицикло[2,2,1]-гептан-3-он

50 Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием 42,5 мг (0,1 ммоль) (2S,3S)-3-(N-бензилоксикарбонил-3-циан-L-аланил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты и 21,3 мг (1S,4S)-5-трет-бутоксикарбонил-2,5-оказобицикло[2,2,1]гептан-3-она (полученного так, как описано в получении 9), получили 26 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 105-110°C.

Элементный анализ для

$C_{27}H_{28}N_4O_7 \cdot 1/2H_2O$  (мол. м. 529,56)

Вычислено, %: C 61,24, H 5,52, N 10,58

Найдено, %: C 61,55, H 5,72, N 10,31

60 Пример 29 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-Метоксибензилоксикарбонил)-L-аспарагинил]-амино-2-

гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 150 мг (0,30 ммоль) (2S,3S)-3-L-аспарагинамино-2-гидрокси-4-фенилбутирил-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида в 2 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 67 мг (0,33 ммоль) 4-метоксибензилоксикарбониллазида и 92 мкл (0,66 ммоль) триэтиламина, и полученную смесь перемешивали при 4°C в течение 14 ч. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении, и концентрат смешивали с 10%-ным, масса/объем, водным раствором гидрокарбоната натрия, после чего смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (10:1 по объему) метиленхлорида и метанола в качестве проявляющего растворителя, получив в результате 105 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 95-97°C.

Элементный анализ для  $C_{32}H_{43}N_5O_8 \cdot 0,5 H_2O$  (мол.м. 634,71)

Вычислено: % C 60,55, H 6,99, N 11,03

Найдено: % C 60,33, H 7,00, N 10,86

Масс-спектр (m/z):

608 ( $M^+$ -17), 564, 487, 444, 387, 344, 327, 290, 228, 171, 121, 91, 70

Спектр инфракрасного излучения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3331, 1671, 1516.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CDCl_3$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет); 1,82-2,32 (4H, мультиплет); 2,50-2,81 (4H, мультиплет); 3,57-3,66 (2H, мультиплет); 3,79 (3H, синглет); 4,35-4,59 (4H, мультиплет); 5,01 (2H, синглет); 5,63 (1H, широкий синглет); 6,09 (1H, широкий синглет); 6,19 (1H, широкий дублет) J=7,3 Гц; 6,57 (1H, синглет); 6,87 (2H, дублет, J=8,6 Гц); 7,10-7,30 (8H, мультиплет); 7,50 (1H, широкий дублет, J=7,9 Гц).

Пример 30 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-Бромацетил-N-метиламино)фенокси]-ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 3,0 г (4,5 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(метиламино)феноксиацетил]-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида (полученного так, как описано в примере 20) в 10 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 0,59 мл (7,2 ммоль) бромацетилхлорида и 1,6 мл (11,7 ммоль) триэтиламина, и полученную смесь перемешивали в течение 1 дня. По окончании этого времени реакционную смесь нейтрализовали путем добавления однонормальной водной хлористоводородной кислоты. Затем ее концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении, и концентрат разбавляли этилацетатом. Полученный разбавленный раствор промывали 1н водной хлористоводородной кислотой, 5%-ным (масса к объему) водным

раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем его высушивали над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием смеси (1:15 по объему) метанола и метиленхлорида в качестве элюента, получив в результате 2,3 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 116-122°C.

Элементный анализ для  $C_{34}H_{45}N_5O_8Br$  (мол.м. 745,65)

Вычислено: % C 54,77, H 6,08, N 11,27, Br 10,70.

Найдено: % C 54,95, H 6,30, N 11,80, Br 10,85. Масс-спектр (m/z): 717 ( $M^+$ -28), 665, 607, 534, 468, 438, 387, 335, 70 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3332, 1671, 1510, 1454.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CDCl_3$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30-1,32 (9H, мультиплет); 1,88-2,05 (2H, мультиплет); 2,14-2,21 (1H, мультиплет); 2,30-2,38 (1H, мультиплет); 2,55 (1H, дублет дублетов, J=6,5 и 15,2 Гц); 2,72-2,82 (3H, мультиплет); 3,28 (3H, синглет); 3,67 (2H, триплет, J=6,6 Гц); 3,83 (2H, синглет); 3,98-4,07 (1H, мультиплет); 4,42-4,48 (5H, мультиплет); 4,72-4,78 (1H, мультиплет); 5,42 (1H, широкий синглет); 5,95 (1H, широкий синглет); 6,44 (1H, широкий синглет); 6,99 (2H, дублет, J=9,2 Гц); 7,13-7,24 (7H, мультиплет); 7,42 (1H, дублет, J=7,9 Гц); 8,15 (1H, дублет, J=7,2 Гц).

Пример 31

1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-(3-Аминофенокси)ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 17, но с использованием 0,28 г (0,38 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-(3-бензилоксикарбониламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 33), получили 0,17 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 108-114°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{42}N_6O_7 \cdot H_2O$  (мол.м. 628,71).

Вычислено: % C 59,21, H 7,05, N 13,37

Найдено: % C 59,37, H 6,99, N 13,41

Масс-спектр (m/z): 611 ( $M^+$ ), 594, 494, 396, 70 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3352, 1668, 1524, 1495, 1455, 1189, 1161

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31, 1,33 (вместе (9H, каждый синглет); 1,89-2,20 (4H, мультиплет); 2,61-2,93 (4H, мультиплет); 3,73-3,77 (2H, мультиплет); 4,36-4,46 (3H, мультиплет); 4,54 (2H, синглет); 4,70-4,78 (4H, мультиплет); 6,86-6,92 (2H, мультиплет); 7,10-7,39 (7H, мультиплет).

Пример 32 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N,N-Диметиламиноацетил)-N-метиламино]фенокси]ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 100 мг (0,13 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-(N-бромацетил-N-метиламино)фенокси)ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 30) и 0,12 мл (1,3 ммоль) диметиламина, получили 90 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 129-135°C

Элементный анализ для C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> • 5/2H<sub>2</sub>O (мол. м. 754,864).  
Вычислено, % C 57,28, H 7,48, N 12,99.  
Найдено, %: C 57,31, H 7,31, N 13,31.

Пример 33 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(3-Бензилоксикарбониламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием 0,45 г (0,91 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-L-аспарагиниламино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида и 0,30 г (1,00 ммоль) 3-бензилоксикарбониламинофеноксиуксусной кислоты, получили 0,34 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 107-117°C.

Элементный анализ для C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> • 1/2H<sub>2</sub>O (мол. м. 753,83)  
Вычислено, % C 62,13, H 6,55, N 11,15.  
Найдено, %: C 62,21, H 6,65, N 10,92.  
Масс-спектр (m/z): 593 (M<sup>+</sup> - 151), 575, 520, 493, 476, 428, 396, 70 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3320, 1671, 1609, 1538, 1223.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц), δ м.д.: 1,27 (9H, синглет); 1,84-1,99 (2H, мультиплет); 2,04-2,32 (2H, мультиплет); 2,56 (1H, дублет, дублетов, J = 6,6 и 14,5 Гц); 2,69-2,77 (3H, мультиплет); 3,60-3,68 (2H, мультиплет); 4,18-4,27 (1H, мультиплет); 4,44 (5H, синглетоподобный); 4,68-4,78 (1H, мультиплет); 5,18 (2H, синглет); 5,68 (1H, широкий синглет); 6,13 (1H, широкий синглет); 6,47-6,50 (1H, мультиплет); 6,58-6,61 (1H, мультиплет); 7,07-7,24 (8H, мультиплет); 7,34-7,38 (5H, мультиплет); 7,47-7,50 (1H, мультиплет).

Пример 34 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(2-Бензилоксикарбониламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием 0,45 г (0,91 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-L-аспарагиниламино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида и 0,30 г (1,00 ммоль) 2-бензилоксикарбониламинофеноксиуксусной кислоты, получили 0,42 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 100-105°C

Элементный анализ для C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> • 2/3H<sub>2</sub>O (мол. м. 756,83)  
Вычислено, % C 61,89, H 6,57, N 11,11.

Найдено, % C 61,95, H 6,49, N 11,25  
Пример 35 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(2-Аминофенокси)ацетил]-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 17, но с использованием 0,25 г (0,34 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(2-бензилоксикарбониламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида, полученного так, как описано в примере 34, и затем очисткой продукта посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (1:8 по объему) метанола и метилхлорида в качестве проявляющего растворителя, получили 60 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 107-114°C.

Элементный анализ для C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> • H<sub>2</sub>O (мол. м. 628,71).

Вычислено, %: C 59,22, H 7,05, N 13,36.  
Найдено, %: C 59,04, H 7,04, N 13,20.

Масс-спектр (m/z): 611 (M<sup>+</sup> +1), 594, 494, 463, 397, 70 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3344, 1668, 1507, 1455, 1213

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц), δ м.д.: 1,30, 1,32 (вместе 9H, каждый синглет); 1,89-1,98 (2H, мультиплет); 2,01-2,20 (2H, мультиплет); 2,58-2,70 (2H, мультиплет); 2,77-2,88 (2H, мультиплет); 3,72-3,76 (2H, мультиплет); 4,34-4,44 (3H, мультиплет); 4,48-4,45 (2H, мультиплет); 4,73 (1H, триплет, J = 6,6 Гц); 6,65-6,71 (1H, мультиплет); 6,80-6,81 (2H, мультиплет); 7,10-7,29 (6H, мультиплет).

Пример 36 (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-фтор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием 222 мг (0,5 ммоль) (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты и 144 мг (0,5 ммоль) (4S)-N-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-N-трет-бутил-L-пролинамида, получили 120 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 95-100°C.

Элементный анализ для C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>F • 1/2 H<sub>2</sub>O (мол. м. 622,70).

Вычислено, %: C 59,80, H 6,64, N 11,25, F 3,05.

Найдено, %: C 60,08, H 7,01, N 10,88, F 2,57.

Масс-спектр (m/z): 596 (M<sup>+</sup> - 17), 576, 514, 497, 452, 406, 368, 318, 290, 245, 210, 189, 147, 91 (основной пик)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3328, 1668, 1531, 1455, 1394, 1366, 1326, 1263, 1227, 1109, 1047.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц), δ м.д.: 1,29 (9H, синглет); 2,28-2,66 (4H, мультиплет); 2,80-3,03 (2H, мультиплет); 3,72-4,80 (6H, мультиплет); 5,07 (2H, синглет); 5,27 (1H, синглет).



дублетоподобный),  $J = 53,2$  Гц); 7,10-7,35 (10Н, мультиплет).

Пример 37.

1-[(2S,3S)-3- $N^2$ -Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-(4-фторбутокси)-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием 222 мг (0,5 ммоль) (2S,3S)-3-( $N^2$ -бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты и 180 мг (0,5 ммоль) N-трет-бутоксикарбонил-4-фторбутокси-N-трет-бутил-L-пролинамида, получили 180 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 68-71 °C.

Элементный анализ для  $C_{35}H_{48}N_5O_8F \cdot H_2O$  (мол. м. 703,82).

Вычислено, %: С 59,73; Н 7,16; N 9,95; F 2,70.

Найдено, %: С 60,05; Н 7,53; N 9,67; F 2,34.

Пример 38. 1-[(2S, 3S)-3-{ $N^2$ -[4-(1-N-Морфолиноацетил-N-метиламино)фенокси]-ацетил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат.

К 100 мг (0,13 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{ $N^2$ -[4-(N-бромацетил-N-метиламина)фенокси] ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного, как описано в примере 30) добавляли 0,11 мл (1,3 ммоль) морфолина, и полученной смеси давали возможность стоять 4 дня. По окончании этого времени реакционную смесь разбавляли хлороформом, и разбавленный раствор промывали водой. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (16:4:1 по объему) хлороформа, метанола и 32%-ной (объем к объему) водной уксусной кислоты. Продукт порожковали диэтиловым эфиром, и в результате получили 49 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 114-122 °C.

Элементный анализ для  $C_{38}H_{53}N_7O_9 \cdot 1/3 H_2O$  (мол. м. 817,92).

Вычислено, %: С 58,73; Н 7,11; N 11,98;

Найдено, %: С 58,76; Н 7,15; N 12,40.

Масс-спектр (m/z): 444 ( $M^+$  - 307), 427, 344, 327, 100 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3332, 1668, 1510, 1454, 1228, 1116.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30, 1,32 (вместе 9Н, каждый синглет); 1,90-1,98 (2Н, мультиплет); 2,05-2,21 (2Н, мультиплет); 2,37 (4Н, триплет,  $J=4,6$  Гц); 2,62-2,91 (8Н, мультиплет); 3,20 (3Н, синглет); 3,60-3,66 (6Н, мультиплет); 3,73-3,76 (2Н, мультиплет); 4,35-4,43 (3Н, мультиплет); 4,54 (2Н, синглет); 4,73 (1Н, триплет,  $J=6,6$  Гц); 7,05-7,28 (9Н, мультиплет).

Пример 39.

1-[(2S,3S)-3-{ $N^2$ -[4-(N-Изопентиламино)ацетил-N-метиламино] -фенокси}

ацетил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 100 мг (0,13 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{ $N^2$ -[4-(N-бромацетил-N-метиламино)фенокси] ацетил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 30) и 0,14 мл (1,3 ммоль) изоамиламина, получили 39 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 96-104 °C.

Элементный анализ для  $C_{39}H_{57}N_7O_9 \cdot 1/3 H_2O$  (мол. м. 817,96).

Вычислено, %: С 60,20; Н 7,60; N 11,99

Найдено, %: С 60,22; Н 7,53; N 12,33.

Масс-спектр (m/z): 734 ( $M^+$  -17), 607, 444, 389, 327, 100 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3327, 1667, 1510, 1454.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 0,88, (6Н, дублет,  $J=6,6$  Гц); 1,30 (9Н, синглет); 1,44-1,63 (3Н, мультиплет); 1,90-2,35 (7Н, мультиплет); 2,49-2,60 (1Н, мультиплет); 2,65-2,83 (5Н, мультиплет); 3,27 (7Н, синглет); 3,30-3,38 (2Н, мультиплет); 3,63-3,70 (2Н, мультиплет); 4,35-4,55 (5Н, мультиплет); 4,68-4,78 (1Н, мультиплет); 6,05 (шир. 1Н, синглет); 6,41-6,55 (2Н, мультиплет); 6,95-7,01 (2Н, мультиплет); 7,13-7,30 (8Н, мультиплет); 7,43 (1Н, широкий дублет,  $J=8,6$  Гц); 7,99 (1Н, дублет,  $J=7,3$  Гц).

Пример 40. 1-{(2S,3S)-3-{ $N^2$ -[4-(N-Метил-N-фениламино)ацетил-N-метиламино] фенокси} ацетил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 100 мг (0,13 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{ $N^2$ -[4-(N-бромацетил-N-метиламино)фенокси] ацетил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, что описано в примере 30) и 0,14 мл (1,3 ммоль) N-метиланилина и затем очисткой продукта посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (1:8 по объему) метанола и метилхлорида в качестве проявляющего раствора, получили 43 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 107-112 °C.

Элементный анализ для  $C_{41}H_{53}N_7O_9 \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 780,90).

Вычислено, %: С 63,06; Н 6,97; N 12,56

Найдено, %: С 63,01; Н 6,98; N 12,34.

Масс-спектр (m/z): 444 ( $M^+$  - 327), 424, 344, 327, 310, 120 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3335, 1672, 1601, 1509, 1453, 1246, 1223.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CDCl_3$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29, 132 (вместе

9H, каждый синглет), 1,89-2,01 (2H, мультиплет), 2,14-2,37 (2H, мультиплет); 2,55 (1H, дублет дублетов, J=6,6 и 14,5 Гц); 2,69-2,82 (3H, мультиплет), 2,92 (3H, синглет), 3,23 (3H, синглет), 3,49 (1H, синглет), 3,67 (2H, триплет, J= 6,6 Гц), 3,82 (2H, синглет), 4,44-4,48 (5H, мультиплет); 4,71-4,72 (1H, мультиплет); 5,87 (1H, широкий), 6,43 (1H, синглет); 6,55 (2H, дублет, J=8,58 Гц), 6,69 (1H, триплет, J=7,3 Гц), 7,00 (2H, дублет, J= 9,2 Гц); 7,19-7,26 (12H, мультиплет).

Пример 41.

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-[N-(4-Бензилпиперазинил)-1-ацетил]-N-метиламино] фенокси] ацетил-L-аспарагинил] амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 100 мг (0,13 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-бромацетил-N-метиламино]фенокси] ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 30) и 0,23 мл (1,3 ммоль) 1-бензилпиперазина, получили 74 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 109-114°C.

Элементный анализ для C<sub>45</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>COOH (мол. м. 901,05).  
Вычислено, %: C 62,65, H 7,16, N 12,44.  
Найдено, %: C 62,72, H 6,85, N 12,94.

Масс-спектр (m/z): 723 (M<sup>+</sup> - 117), 677, 607, 494, 427, 396, 354, 327, 189 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3328, 1668, 1510, 1455, 1227.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц), δ м.д.: 1,30 (9H, синглет), 1,88-2,38 (7H, мультиплет), 2,48-2,93 (2H, мультиплет), 3,21 (3H, синглет), 3,28-3,38 (2H, мультиплет), 3,59-3,70 (4H, мультиплет), 4,39-4,50 (5H, мультиплет); 4,68-4,77 (1H, мультиплет); 5,80 (1H, широкий синглет), 6,09 (1H, широкий синглет), 6,40-6,48 (1H, мультиплет); 6,92-6,98 (2H, мультиплет), 7,09-7,41 (13H, мультиплет), 8,17 (1H, дублет, J=7,3 Гц).

Пример 42

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(N-пара-нитрофеноксикарбонил)-N-метиламино]фенокси] ацетил-L-аспарагинил] амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 30, но с использованием 500 мг (0,76 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(пара-метиламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил] амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида (полученного так, как описано в примере 20) и 236 мг (1,13 ммоль) 4-нитрофеноксикарбонилхлорида, получили 121 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 116-119°C.

Элементный анализ для C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>•H<sub>2</sub>O (мол. м. 807,84)

Вычислено, %: C 57,98, H 6,11, N 12,24.  
Найдено, %: C 58,20, H 6,10, N 12,14.  
Масс-спектр (m/z): 607, 508, 444, 427.

373, 345, 327, 256, 228, 207, 139, 122, 70.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3339, 1733, 1675, 1513.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц), δ м.д.: 1,29 (9H, синглет), 1,81-2,30 (4H, мультиплет), 2,56 (1H, дублет дублетов, J=6,6 и 18,2 Гц); 2,65-2,80 (3H, мультиплет), 3,32-3,45 (3H, мультиплет); 3,60-3,70 (2H, мультиплет); 4,39-4,50 (5H, мультиплет), 4,70-4,79 (1H, мультиплет), 5,74 (1H, широкий синглет), 6,25 (1H, широкий синглет), 6,48 (1H, широкий синглет), 6,96 (1H, дублет, J=8,6 Гц); 7,06-7,30 (9H, мультиплет); 7,53 (1H, широкий дублет, J=8,6 Гц), 8,05-8,28 (3H, мультиплет).

Пример 43 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(N-Морфолинокарбонил-N-метиламино)фенокси]-ацетил-L-асарагинил] амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Раствору 47 мг (0,060 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(N-пара-нитрофеноксикарбонил-N-метиламино)фенокси] ацетил-L-аспарагинил] амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 42), растворенного в 0,5 мл морфолина, позволяли стоять при комнатной температуре 6 дней. По окончании этого времени реакционную смесь освобождали от избытка морфолина путем перегонки при пониженном давлении, и остаток разбавляли хлороформом и затем промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной многослойной хроматографии с использованием смеси (8:1 по объему) метиленхлорида и метанола в качестве проявляющего раствора, и в результате получили 30 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 112-114°C.

Элементный анализ для C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>•1/2 H<sub>2</sub>O (мол. м. 759,45).

Вычислено, %: C 58,52, H 7,09, N 12,91.  
Найдено, %: C 58,77, H 6,90, N 12,43.

Масс-спектр (m/z): 720 (M<sup>+</sup> - 17), 620, 523, 493, 427, 390, 328, 293, 256, 228, 171, 114, 70.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3328, 1675, 1508.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц), δ м.д.: 1,29 (9H, синглет), 1,85-2,32 (4H, мультиплет), 2,53-2,85 (4H, мультиплет); 3,13-3,22 (7H, мультиплет); 3,43-3,50 (4H, мультиплет); 3,62-3,72 (2H, мультиплет), 4,35-4,50 (5H, мультиплет), 4,70-4,80 (1H, мультиплет), 5,80 (1H, широкий синглет), 6,37 (2H, широкий синглет), 6,52 (1H, широкий синглет), 6,90 (2H, дублет, J=9,2 Гц), 7,04-7,25 (7H, мультиплет), 7,58 (1H, дублет, J=8,6 Гц), 8,08 (1H, дублет, J=7,3 Гц).

Пример 44 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-[N-(N-(3-Диметиламинопропил)аминокарбонил)-N-метиламино]феноксиацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат

Следуя процедуре, аналогичной той, что

описана в примере 43, но с использованием 50 мг (0,063 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-пара-нитрофеноксикарбонил-N-метиламино)феноксил]-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 42) и 0,80 мл 3-диметиламинопропиламина, и затем очистив продукт посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (16:4:1 по объему) хлороформа, метанола и 33%-ной (объем к объему) водной уксусной кислоты в качестве проявляющего раствора получили 9 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 113-116°C.

Элементный анализ для  $C_{38}H_{56}N_8O_9 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 2H_2O$  (мол. м. 788,92)  
Вычислено, % С 56,59; Н 7,60; N 13,20  
Найдено, % С 56,01; Н 7,42; N 13,00  
Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3334, 1672, 1576, 1532.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD=5:1 по объему, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,32 (9H, синглет); 1,70-1,80 (1H, мультиплет); 1,90-2,15 (12H, мультиплет); 2,48-2,85 (5H, мультиплет); 3,15-3,25 (5H, мультиплет); 3,65-3,78 (2H, мультиплет); 4,30-4,52 (5H, мультиплет); 4,67-4,75 (1H, мультиплет); 6,98-7,08 (2H, мультиплет); 7,11-7,29 (5H, мультиплет); 7,45-7,51 (2H, мультиплет).

Пример 45  
1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-(2-Морфолиноэтил)-N-метиламино]-феноксил)-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Путем химического взаимодействия 500 мг 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-(2-Морфолиноэтил)-N-метиламино]-феноксил)-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 20), с 0,65 мл 1,2-дибромэтана в присутствии карбоната натрия при 70 °C получили 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(2-бромэтиламино)феноксил)-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием в качестве исходных материалов 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(2-бромэтиламино)феноксил)-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида, полученного так, как описано выше, и морфолина в относительных пропорциях, очистив продукт посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (1:8 по объему) метанола в качестве проявляющего раствора, получили 10 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 85-95°C.

Элементный анализ для  $C_{38}H_{55}N_7O_8 \cdot 6/5 H_2O$  (мол. м. 759,50)  
Вычислено, % С 60,09; Н 7,62; N 12,91  
Найдено, % С 60,00; Н 7,11; N 12,70  
Масс-спектр (m/z) 737 (M<sup>+</sup>), 720, 620,

444, 390, 327, 100 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3332, 1671, 1512, 1454, 1231, 1117.

5 Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет); 1,80-2,80 (14H, мультиплет); 2,90 (3H, синглет); 3,37-3,45 (2H, мультиплет); 3,63-3,75 (6H, мультиплет); 4,39-4,51 (5H, мультиплет); 4,69-4,79 (1H, мультиплет); 5,43 (1H, широкий синглет); 5,95 (1H, широкий синглет); 6,49-6,55 (1H, мультиплет); 6,67-6,74 (2H, мультиплет); 6,83-6,90 (2H, мультиплет); 7,05-7,26 (5H, мультиплет); 7,40 (1H, дублет, J=8,6 Гц); 8,02 (1H, дублет, J=7,3 Гц).

15 Пример 46  
1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-(2-Гидроксиэтил)амино]-ацетил-N-метиламино)феноксил)-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат.

20 Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 80 мг (0,11 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-бромацетил-N-метиламино/феноксил)-ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 30) и 1 мл 2-аминоэтанола, получили 40 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 95-106°C.

Элементный анализ для  $C_{36}H_{51}N_7O_9 \cdot 1/2 CH_3COOH \cdot 3/2 H_2O$  (мол. м. 842,93)  
Вычислено, % С 55,57; Н 7,18; N 11,639  
Найдено, % С 55,56; Н 6,88; N 11,98

35 Пример 47  
1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-(N-[3-(N,N-диметиламино)пропил]-амино-ацетил-N-метиламино)феноксил)-ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид-ацетат.

40 Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 80 мг (0,11 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-бромацетил-N-метиламино)феноксил)-ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного, так как описано в примере 30) и 1 мл N,N-диметиламинопропиламина, получили 20 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 108-116°C.

Элементный анализ для  $C_{39}H_{58}N_8O_8 \cdot 2CH_3COOH \cdot H_2O$  (мол. м. 905,04)

55 Вычислено, % С 57,06; Н 7,35; N 10,83  
Найдено, % С 52,98; Н 7,11; N 12,22

Масс-спектр (m/z) 749 (M<sup>+</sup> - 17), 607, 504, 419, 355, 322, 58 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3330, 1672, 1543, 1510, 1455, 1401, 227

60 Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет); 1,80-2,31 (10H, мультиплет); 2,45-2,90 (14H, мультиплет); 3,22-3,34 (5H, мультиплет); 3,64-3,72 (2H, мультиплет);

4,38-4,56 (5H, мультиплет), 4,70-4,78 (1H, мультиплет), 6,11-6,18 (1H, мультиплет), 6,58-6,69 (2H, мультиплет), 6,92-7,00 (2H, мультиплет), 7,10-7,29 (8H, мультиплет), 7,41 (1H, дублет, J=8,6 Гц), 7,99 (1H, дублет, J=7,9 Гц)

Пример 48 1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-{N-[N-(3-Морфолинопропил)амино]-ацетил-N-метиламино} фенокси] ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 80 мг (0,11 ммоль) 1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-бромацетил-N-метиламино]фенокси] ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 30) и 1 мл 4-(3-аминопропил)-морфолина, получили 30 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 102-106°C.

Элементный анализ для C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>•CH<sub>3</sub>COOH•H<sub>2</sub>O (мол. м. 887,02).

Вычислено, %: C 58,22; H 7,50; N 12,63.

Найдено, %: C 58,00; H 7,29; N 12,77.

Пример 49.

1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-{N-(N-Бензилоксикарбонил-γ-бензил-L-глутаминил)-N-метиламино] фенокси] ацетил-L-аспарагинил}-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 300 мг (0,45 ммоль) 1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-

(параметиламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида (полученного так, как описано в примере 20) и 200 мг (0,54 ммоль) γ-бензил-N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-г

лутамата в 5 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 0,15 мл (1,08 ммоль) триэтиамина и 0,25 г (0,54 ммоль) гексафторфосфата бром-трис-пирролидинфосфония, и полученную смесь перемешивали в течение 1 дня. По окончании этого времени смесь нейтрализовали путем добавления

однонормальной водной хлористоводородной кислоты, и затем реакционную смесь концентрировали выпариванием при пониженном давлении. Полученный концентрат разбавляли этилацетатом. Разбавленный раствор промывали однонормальной водной хлористоводородной кислотой. 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), и затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (7:5:1 по объему) метилхлорида и метанола в качестве проявляющего раствора, и продукт порошоквали гексаном, получив в результате 136 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 85-91°C.

Элементный анализ для C<sub>52</sub>H<sub>63</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>•H<sub>2</sub>O (мол. м. 996,10).

Вычислено, %: C 62,70; H 6,58; N 9,84.

Найдено, %: C 62,90; H 6,49; N 9,42.

Пример 50

1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-{N-L-Глутаминил-N-метиламино}фенокси]-ацетил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида гидрохлорид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 17, но с использованием 80 мг (0,08 ммоль) 1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-[4-{N-(N-бензилоксикарбонил-γ-

-бензил-L-глутаминил)-N-метиламино] фенокси]ацетил-

L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 49), получили 45 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 106-123°C.

Элементный анализ для C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>•4/3HCl•3,2 H<sub>2</sub>O (мол. м. 860,11).

Вычислено, %: C 51,66; H 6,77; N 11,40; Cl 5,50.

Найдено, %: C 51,40; H 6,68; N 11,38; Cl 5,31.

Пример 51

1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил/амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-3,4-дегидро-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием 330 мг (0,75 ммоль) (2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-

L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты и 200 мг (0,75 ммоль) N-трет-бутоксикарбонил-3,4-дегидро-N-трет-бутил-L-пролинамида, получили 260 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 106-110°C.

Элементный анализ для C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>•1/2 H<sub>2</sub>O (мол. м. 602,70).

Вычислено, %: C 61,78; H 6,69; N 11,62.

Найдено, %: C 61,68; H 6,77; N 11,59.

Масс-спектр (m/z): 593 (M<sup>+</sup>), 576, 494, 477, 426, 386, 343, 290, 246, 226, 169, 158, 108, 68 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr). ν<sub>макс</sub> см<sup>-1</sup>: 3328, 1668, 1620, 1532, 1455, 1393, 1366, 1322, 1246, 1227, 1156, 1112, 1087, 1052, 1029.

Спектр ядерного магнитного резонанса (270 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д.: 1,32, 133 (вместе 9H, каждый синглет); 2,40-2,47 (1H, мультиплет); 2,55-2,64 (1H, мультиплет); 2,79-2,95 (2H, мультиплет); 4,15-4,60 (6H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 5,79 (1H, мультиплет); 6,02 (1H, мультиплет); 7,10-7,35 (9H, мультиплет).

Пример 52 (4R)-1-[(2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием 146 мг (0,33 ммоль) (2S, 3S)-3-{N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил}амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты и 100 мг (0,33 ммоль) (4R)-N-трет-бутоксикарбонил-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида, получили 50 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 103-107°C.

Элементный анализ для  
 $C_{31}H_{40}N_5O_7Cl \cdot 1/2 H_2O$  (мол. 639,16)  
 Вычислено, % C 58,26; H 6,46; N 10,96;  
 Cl 5,55  
 Найдено, % C 57,93; H 6,29; N 10,60; Cl  
 5,25

Масс-спектр (m/z): 630 ( $M^+$ ), 577, 513,  
 493, 475, 398, 368, 351, 290, 262, 205, 163,  
 91 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения  
 (KBr),  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 3328, 1668, 1536, 1499,  
 1455, 1392, 1367, 1321, 1256, 1227, 1157,  
 1114, 1051, 1028

Спектр ядерного магнитного резонанса  
 (270 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  м.д.: 1,32, (3H,  
 синглет), 2,35-2,47 (3H, мультиплет),  
 2,58-2,65 (1H, мультиплет), 2,75-2,86 (2H,  
 мультиплет), 4,01-4,09 (2H, мультиплет),  
 4,23-4,34 (1H, мультиплет), 4,44-4,47 (2H,  
 мультиплет), 4,62 (1H, триплет, J = 8,0 Гц),  
 4,72 (1H, синглет), 5,08 (2H, синглет),  
 7,11-7,35 (10H, мультиплет).

Пример 53  
 1-[(2S,3S)-3-N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-  
 -аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
 ил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
 описана в примере 14, 4,78 г (12,7 ммоль)  
 (2S,  
 3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фени  
 лмасляной кислоты конденсировали с 4,19 г  
 (12,7

ммоль)  $\alpha$ -трет-бутиламида  $\gamma$ -бензил-L-глута  
 мата, и получили 6,53  
 г  $\alpha$ -трет-бутиламида  $\gamma$ -бензил

-L[(2S,3S)-3-(N,  
 N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилбутири  
 д]-L-глутамата, 1,00 г (1,54 ммоль) этого  
 соединения дебензилировали путем  
 восстановления аналогично тому, как описано  
 в примере 15(c), и затем ацилировали,  
 использовав 0,66 г (1,69 ммоль) сложного  
 пара-нитрофенилового эфира

N<sup>2</sup>-бензилоксакарбонил-L-аспарагина,  
 аналогично тому, как описано в примере  
 15(d), и получили в результате 0,57  
 г  $\alpha$ -трет-бутиламида (2S,  
 3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L

-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенил-бути  
 л-L-глутаминовой кислоты, 100 мг (0,16  
 ммоль) этого соединения и 2,1 мг (0,018  
 ммоль) 4-диметиламинопиридина растворяли  
 в 5 мл диметилформамида, и к полученному  
 раствору добавляли с охлаждением во льду  
 34 мг (0,18 ммоль)

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиим  
 идгидрохлорида. Затем полученную смесь  
 перемешивали при комнатной температуре 24  
 ч. после чего удаляли растворитель путем  
 отгонки при пониженном давлении. Остаток  
 растворяли в этилацетате, и полученный  
 раствором промывали 5%-ным (масса к  
 объему) водным раствором лимонной  
 кислоты и высушивали над безводным  
 сульфатом натрия. Удаляли органический  
 растворитель путем отгонки при пониженном  
 давлении, и остаток очищали посредством  
 препаративной тонкослойной хроматографии  
 с использованием смеси (7,5:1 по объему)  
 метилентхлорида и метанола в качестве  
 проявляющего раствора, и в результате  
 получали 14 мг указанного в заголовке  
 соединения в виде бесцветного порошка.

плавящегося при 121-124 °C

Элементный анализ для  $C_{31}H_{39}N_5O_8 \cdot 1,25$   
 $H_2$  (мол.м 632,14)

Вычислено, % C 58,90; H 6,62; N 11,08

Найдено, % C 58,79; H 6,28; N 11,07

Пример 54 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(1-Бензил-4-  
 -пиперидилокси)ацетил-L-аспарагинил]-амино  
 -2-гидрокси-4

-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
 описана в примере 14, но с использованием  
 0,46 г (0,92 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-L  
 -аспарагиниламино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
 ид]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида  
 и 0,29 г (1,0 ммоль)  
 1-бензил-4-пиперидилоксиуксусной кислоты  
 гидрохлорида получили 310 мг указанного в  
 заголовке соединения в виде бесцветного  
 порошка, плавящегося при 94-103 °C.

Элементный анализ для

$C_{37}H_{52}N_6O_7 \cdot 2/3 H_2O$  (мол. м. 704,85)

Вычислено, % C 63,05; H 7,63; N 11,92

Найдено, % C 63,20; H 7,67; N 11,90.

Пример 55. 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-N, N  
 -Дибензиламиноциклогексикокси)ацетил-L-ас  
 парагинил] амино-2

-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L  
 -пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
 описана в примере 14, но с использованием  
 0,22 г (0,45 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-L  
 -аспарагиниламино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
 ил]-N-трет-бутил-L-

пролин-амидгидрохлорида и 0,19 г (0,49  
 ммоль) 4-(N,N-дибензиламино)

-циклогексикоксиуксусной кислоты  
 гидрохлорида, получили 0,12 г указанного в  
 заголовке соединения в виде бесцветного  
 порошка, плавящегося при 98-103 °C.

Элементный анализ для

$C_{45}H_{60}N_6O_7 \cdot 2/3 H_2O$  (мол.м 808,99)

Вычислено, % C 66,81; H 7,64; N 10,39.

Найдено, % C 66,67; H 7,50; N 10,51.

Пример 56 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4  
 -Пиперидилокси)ацетил-L  
 -аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутир  
 ил]-N-трет-бутил-L-пролинамида  
 гидрохлорид

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
 описана в примере 17, но с использованием  
 200 мг (0,29 ммоль) 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-  
 (1-бензилпиперид-4-илокси)ацетил-L  
 -аспарагинил]амино-2-4-фенилбутирил]-N-тре  
 т-бутил-L-пролинамида (полученного, так как  
 описано в примере 54), получили 160 мг  
 указанного в заголовке соединения в виде  
 бесцветного порошка, плавящегося при  
 140-148 °C.

Элементный анализ для  $C_{30}H_{46}N_6O_7 \cdot 5/4$   
 $HCl \cdot 3/2$  (мол.м 675,32)

Вычислено, %: C 53,35; H 7,50; N 12,46;  
 Cl 6,56.

Найдено, %: C 53,595; H 7,32; N 12,43;  
 Cl 6,52

Пример 57. 1-[(2S,  
 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(1-Бензилоксикарбонилпиперид-4-и  
 локси)-ацетил-L-аспарагинил]  
 амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]  
 -N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
 описана в примере 30, но с использованием  
 120 мг (0,19 ммоль) 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4  
 -пиперидилокси)ацетил-L-аспарагинил]

амино-2-гидрокси-4-фенил-  
-бутирил]-N-трет-бутил-L-пропиленамидгидро-  
хлорида (полученного так, как описано в  
примере 56) и 0,03 мл (0,21 ммоль)  
бензилоксикарбонилхлорида, получили 110 мг  
указанного в заголовке соединения в виде  
бесцветного порошка, плавящегося при  
98-104°C

Элементный анализ для  $C_{33}H_{52}N_6O_9 \cdot H_2O$   
(мол м 754,86)

Вычислено, %: C 60,46, H 7,21, N 11,13.

Найдено, %: C 60,67, H 6,92, N 11,03.

Масс-спектр (m/z) 736, 719, 619, 575,  
511, 501, 444, 389, 348, 327, 91 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения  
(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup> 3338, 1675, 1525, 1454,  
1229, 1110.

Спектр ядерного магнитного резонанса  
(CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H,  
синглет), 1,55-2,38 (10H, мультиплет),  
2,45-2,83 (4H, мультиплет), 3,21-3,33 (2H,  
мультиплет), 3,43-4,00 (6H, мультиплет),  
4,36-4,51 (2H, мультиплет), 4,61-4,84 (1H,  
мультиплет), 5,13 (2H, синглет), 5,35 - 5,44  
(1H, мультиплет), 5,38 - 5,93 (1H,  
мультиплет), 6,42 - 6,51 (1H, мультиплет);  
7,13 - 7,50 (11H, мультиплет), 8,05 (1H,  
дублет, J = 7,3 Гц)

Пример 58

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-Аминоциклогексилокси)  
ацетил-L-аспарагинил]  
амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бу-  
тил-L-пролинамида гидрохлорид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
описана в примере 17, но с использованием  
80 мг (0,1 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-N,N-  
дибензиламиноциклогексилокси)ацетил-L-асп-  
арагинил]-амино-2-гидрокси-  
4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид  
а (полученного так, как описано в примере  
55), получили 65 мг указанного в заголовке  
соединения в виде бесцветного порошка  
плавящегося при 143 - 146°C.

Элементный анализ для  
 $C_{31}H_{48}N_6O_7 \cdot 7/6HCl \cdot 3/2H_2O$  (мол. м. 686,31):

Вычислено, %: C 54,25, H 7,66, N 12,25,  
Cl 6,03.

Найдено, %: C 54,51, H 7,24, N 11,22, Cl  
5,87.

Пример 59.

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-(Бензилоксикарбониламин  
о) циклогексилокси)  
-ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-  
фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
описана в примере 30, но с использованием  
40 мг (61,2 мкмоль)  
1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-аминоциклогексилокси)аце-  
тил-L-аспарагинил]  
амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]  
-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида  
(полученного так, как описано в примере 58)  
и 0,01 мл (67,3 мкмоль)  
бензилоксикарбонилхлорида, получили 22 мг  
указанного в заголовке соединения в виде  
бесцветного порошка, плавящегося при 109 -  
114°C.

Элементный анализ для  $C_{39}H_{54}N_6O_9 \cdot H_2O$   
(мол. м. 768, 89)

Вычислено, %: C 60,92, H 7,34, N 10,93.

Найдено, %: C 60,92, H 7,13, N 10,85.

Масс-спектр (m/z) 633 (M<sup>+</sup>-117) 525, 499,  
444, 417, 373, 327, 70 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения  
(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup> 3328, 1672, 1527, 1455,  
1261, 1227, 1110

Спектр ядерного магнитного резонанса  
(CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,08 - 1,49 (13H,  
мультиплет), 1,82 - 2,38 (8H, мультиплет),  
2,55 (1H, дублет дублетов, J = 6,6 и 14,5  
Гц); 2,62 - 2,83 (3H, мультиплет), 3,19 -  
3,20 (1H, мультиплет), 3,42 - 3,73 (3H,  
мультиплет), 3,86 - 3,99 (2H, мультиплет),  
4,37 - 4,52 (3H, мультиплет), 4,61 - 4,85  
(2H, мультиплет), 5,09 (2H, синглет), 5,62 -  
5,73 (1H, мультиплет), 6,16 (1H, широкий  
синглет), 6,56 (1H, синглет), 7,10 - 7,40  
(11H, мультиплет), 7,53 (1H, дублет, J = 7,9  
Гц), 7,91 (1H, дублет, J = 7,9 Гц)

Пример 60

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-(2-Морфолиноацетида)  
фенокси]ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидро-  
кси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
описана в примере 38, но с использованием  
100 мг (0,137 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-  
бромацетидафенокси)ацетил-L-аспарагини-  
л]амино-2-гидрокси-4-  
фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида  
и 1 мл морфолина, получили 70 мг указанного  
в заголовке соединения в виде бесцветного  
порошка, плавящегося при 121 - 127°C.

Элементный анализ для  
 $C_{37}H_{51}N_7O_9 \cdot 1/2H_2O$  (мол. м. 746,84)

Вычислено, %: C 59,50, H 7,02, N 13,13.

Найдено, %: C 59,34, H 7,19, N 13,02.

Масс-спектр (m/z) 721 (M<sup>+</sup>-16), 720, 620,  
523, 493, 428, 391, 348, 327, 100 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения  
(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup> 3327, 1674, 1512, 1454,  
1224, 1116

Спектр ядерного магнитного резонанса  
(CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29 (9H,  
синглет), 1,83 - 2,30 (4H, мультиплет), 2,51  
- 2,81 (8H, мультиплет), 3,13 (2H, синглет),  
3,60 - 3,82 (6H, мультиплет), 4,18 - 4,50  
(5H, мультиплет), 4,69 - 4,79 (1H,  
мультиплет), 5,79 (1H, широкий синглет),  
6,30 (1H, широкий синглет), 6,56 (1H,  
синглет), 6,86 - 6,94 (2H, мультиплет), 7,05  
- 7,35 (6H, мультиплет), 7,46 - 7,58 (3H,  
мультиплет), 8,00 (1H, дублет, J = 7,3 Гц).

Пример 61

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-[N-(2-Морфолиноэтил)  
аминоацетил]-аминофенокси)  
ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-  
фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что  
описана в примере 38, но с использованием  
100 мг (0,137 ммоль)  
1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-бромацетидафенокси)а-  
цетил-L-аспарагинил]  
амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]  
-N-трет-бутил-L-пролинамида и 1 мл  
4-(2-аминэтил)морфолина, получили 17 мг  
указанного в заголовке соединения в виде  
бесцветного порошка, плавящегося при 123 -  
132°C.

Элементный анализ для  $C_{39}H_{56}N_8O_9 \cdot H_2O$   
(молекулярная масса 798,92)

Вычислено, %: C 58,63, H 7,32, N 14,03

Найдено, %: C 58,43, H 7,33, N 13,68

Масс-спектр (m/z) 593 (M<sup>+</sup> - 187), 428,  
427, 336, 327, 100 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup> 3321, 1672, 1510, 1455, 1225, 1117

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29 (9H, синглет), 1,83 - 2,84 (16H, мультиплет), 3,42 (2H, синглет), 3,60 - 3,75 (6H, мультиплет), 4,35 - 4,52 (5H, мультиплет), 4,69 - 4,80 (1H, мультиплет), 5,69 (1H, широкий синглет), 6,24 (1H, широкий синглет), 6,50 - 6,58 (1H, мультиплет), 6,84 - 6,93 (2H, мультиплет), 7,08 - 7,39 (7H, мультиплет), 7,48 - 7,57 (3H, мультиплет), 8,00 (1H, дублет, J = 7,3 Гц).

Пример 62

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(4-Бензилпиперазин-1-ил)ацетамидофенокси]

-ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 100 мг (0,137 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-бромацетамидофенокси)ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида и 1 мл 1-бензилпиперазина, получили 60 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 119 - 127°C.

Элементный анализ для

C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> • 1/2H<sub>2</sub>O (мол. м. 853,98).

Вычислено, %: C 63,21, H 7,11, N 13,41

Найдено, %: C 63,36, H 7,11, N 13,32.

Масс-спектр (m/z): 479 (M<sup>+</sup> - 347), 444, 427, 382, 364, 327, 325, 70 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3327, 1675, 1515, 1455, 1225.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29 (9H, синглет), 1,83 - 2,31 (4H, мультиплет), 2,45 - 2,79 (12H, мультиплет), 3,12 (2H, синглет), 3,51 - 3,72 (4H, мультиплет), 4,19 - 4,51 (5H, мультиплет), 4,70 - 4,80 (1H, мультиплет), 5,76 (1H, широкий синглет), 6,27 (1H, широкий синглет), 6,58 (1H, синглет), 6,85 - 6,95 (2H, мультиплет), 7,07 - 7,37 (11H, мультиплет), 7,43 - 7,57 (3H, мультиплет), 8,00 (1H, дублет, J = 7,9 Гц).

Пример 63

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-[N-(N-трет-Буктоксикарбонил-L-пролил)-N-метиламино]фенокси]ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 49, но с использованием 300 мг (0,45 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(пара-метиламинофенокси)ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид-гидрохлорида (полученного так, как описано в примере 20) и 20 мг 1-трет-буктоксикарбонил-L-пролина, получили 85 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящего при 116 - 125°C.

Элементный анализ для

C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> • 3/2H<sub>2</sub>O (мол. м. 848,97)

Вычислено, %: C 59,42, H 7,18, N 11,55

Найдено, %: C 59,37, H 7,31, N 11,26

Масс-спектр (m/z): 607 (M<sup>+</sup> - 214), 541, 474, 429, 377, 327, 304, 70 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup> 3335, 2975, 1675, 1510, 1454, 1395, 1367, 1247, 1228, 1164, 1123

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30 (9H, синглет), 1,37 - 1,52 (9H, мультиплет), 1,63 - 2,36 (8H, мультиплет), 2,57 - 2,85 (4H, мультиплет), 3,21 - 3,23 (3H, мультиплет), 3,30 - 3,37 (5H, мультиплет), 4,07 - 4,28 (1H, мультиплет), 4,40 - 4,52 (5H, мультиплет), 4,70 - 4,80 (1H, мультиплет), 5,70 - 5,90 (1H, мультиплет), 6,25 - 6,36 (1H, мультиплет), 6,47 - 6,56 (1H, мультиплет), 6,93 - 7,02 (2H, мультиплет), 7,10 - 7,35 (6H, мультиплет), 7,51 - 7,59 (1H, мультиплет), 8,01 - 8,20 (1H, мультиплет).

Пример 64

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-(N-метил-N-пропиламино)фенокси]-ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида гидрохлорид.

50 мг (0,06 ммоль)

1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-[4-[N-(N-трет-буктоксикарбонил-L-пролил)-N-метиламино]фенокси]ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида

(полученного так, как описано в примере 63) обрабатывали четырехнормальным раствором хлороводорода в диоксане, чтобы отщепить трет-буктоксикарбонильную группу, и получили в результате 39 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 150 - 156°C.

Элементный анализ для

C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> • 3/2H<sub>2</sub>O (мол. м. 803,56):

Вычислено, %: C 55,30, H 6,96, N 12,20 Cl 6,62.

Найдено, %: C 55,16, H 6,74, N 11,74, Cl 6,31

Пример 65.

(4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-трет-Буктоксикарбонил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 6,0 г (15,7 ммоль)

(4S)-1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида [полученного так, как описано в получении 21(b)] и 10,6 г (30,0 ммоль) сложного пара-нитрофенилового эфира

N<sup>2</sup>-трет-буктоксикарбонил-L-аспарагина в 50 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 4,4 мл (31,4 ммоль) триэтиламина, и полученную смесь перемешивали в течение 3 дней. По окончании этого времени реакционную смесь освобождали от растворителя путем перегонки при пониженном давлении, и остаток разбавляли метиленхлоридом. Разбавленный раствор промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 1 н. водным раствором гидроксида натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), после чего его концентрировали путем выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием смеси (1:30 по объему) метанола и метиленхлорида в качестве элюента, и в результате получили 7,6 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 126 -

132°C.

Элементный анализ для

$C_{28}H_{42}N_5O_7Cl \cdot 1/2H_2O$  (мол.м. 605,12).

Вычислено, % С 55,57; Н 7,16; N 11,57; Cl 5,86.

Найдено, % С 55,77; Н 6,93; N 11,72; Cl 5,03.

Пример 66.

(4S)-[(2S,3S)-3-(N-Бензилоксикарбонил-L-метионил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 100 мг (0,26 ммоль)

(4S)-1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]

-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида

(полученного так, как описано в получении

21(b)) и 74 мг (0,26 ммоль)

N-бензилоксикарбонил-L-метионина в 2 мл

диметилформамида добавляли с

охлаждением во льду 51 мкл (0,31 ммоль)

93%-ного диэтилцианфосфата и 72 мкл (0,52

ммоль) триэтиламина, и полученную смесь

перемешивали в течение 1 дня. По окончании

этого времени реакционную смесь

концентрировали путем перегонки при

пониженном давлении, и концентрат

разбавляли этилацетатом. Разбавленный

раствор промывали 5%-ным (масса к объему)

водным раствором лимонной кислоты и

5%-ным (масса к объему) водным раствором

карбоната натрия (в указанном порядке),

после чего его высушивали над безводным

сульфатом натрия. Затем удаляли

растворитель путем отгонки при пониженном

давлении, и остаток очищали посредством

препаративной тонкослойной хроматографии

с использованием смеси (8 : 1 по объему)

метиленхлорида и метанола в качестве

проявляющего растворителя, получив в

результате 161 мг указанного в заголовке

соединения в виде бесцветного порошка,

плавящегося при 81 - 88°C.

Элементный анализ для

$C_{32}H_{43}N_4O_6ClS \cdot 1/2 H_2O$  (мол.м. 656,23).

Вычислено, %: С 58,57; Н 6,76; N 8,54; Cl 5,40; S 4,89.

Найдено, %: С 58,34; Н 6,59; N 8,42; Cl 5,35; S 4,75.

Масс-спектр (m/z): 646, 610, 572, 464, 415, 368, 340, 307, 91 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3320, 1656, 1531, 1455, 1229.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,27 - 1,37 (9H, мультиплет); 1,67 - 1,88 (2H, мультиплет);

1,98 - 2,04 (3H, мультиплет); 2,07 - 2,15 (1H, мультиплет); 2,25 - 2,44 (2H, мультиплет); 2,68 - 2,99 (3H, мультиплет);

3,76 (1H, дублет дублетов, J = 7,4 и 10,2 Гц); 4,09 - 4,42 (6H, мультиплет); 5,04 - 5,13 (2H, мультиплет); 7,11 - 6,40 (10H, мультиплет).

Пример 67. 1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Хиноксалин-2-илметил-L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 300 мг (0,60 ммоль)

1-[3-(L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид-гидрохлорида и 115 мг (0,72 ммоль)

2-формилхиноксалина в 3 мл метанола добавляли с охлаждением во льду 50 мкл (0,36 ммоль) триэтиламина и 27 мг (0,42

ммоль) цианборогидрида натрия, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем прекращали течение реакции путем добавления 0,60 мл 1 н. водной

хлористоводородной кислоты и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток

экстрагировали этилацетатом. Затем органический экстракт промывали 5%-ным

(масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным

водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), после чего его

высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем

отгонки при пониженном давлении, и остаток очищали посредством препаративной

тонкослойной хроматографии с использованием смеси (16 : 4 : 1 по объему)

хлороформа, метанола и 33%-ной (объем к объему) водной уксусной кислоты в качестве

проявляющего раствора, получив в результате 76 мг указанного в заголовке

соединения в виде желтого порошка,

плавящегося при 116 - 119°C.

Элементный анализ для

$C_{32}H_{41}N_7O_5 \cdot 1,25H_2O$  (молекулярная масса 626,22)

Вычислено, %: С 61,37; Н 7,00; N 15,66.

Найдено, %: С 61,64; Н 7,41; N 15,02

Масс-спектр (m/z): 590, 503, 429, 327, 228, 163, 133, 70.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3338, 1668, 1513.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.:

1,29 (9H, синглет); 1,82-2,45 (6H, мультиплет); 2,58-2,82 (2H, мультиплет);

2,99-3,14 (1H, мультиплет); 3,20-3,80 (7H, мультиплет); 4,40-4,51 (3H, мультиплет);

5,78 (1H, широкий дублет, J = 8,6 Гц); 6,22 (1H, широкий дублет, J = 8,6 Гц); 6,44-6,60 (5H, мультиплет); 7,08-7,29 (5H, мультиплет); 7,90 (1H, дублет, J = 9,2 Гц).

Пример 68.

1-[2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-

-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-азетидин-2-карбоксамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием

443 мг (1,0 ммоль) (2S,3S)-3-/N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)-амино-2-г

идрокси-4-фенилмасляной кислоты и 256 мг (1,0 ммоль)

1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-L-азетидин-2-карбоксамид, получили 150 мг

указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при

109-110°C.

Элементный анализ для  $C_{30}H_{39}N_5O_7 \cdot H_2O$  (мол.м. 599,69)

Вычислено, %: С 60,09; Н 6,89; N 11,68

Найдено, %: С 60,34; Н 6,73; N 11,91.

Масс-спектр (m/z): 581 (M<sup>+</sup>), 564, 549, 490, 465, 430, 374, 368, 316, 290, 242, 214, 157, 128, 108 (основной пик).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3305, 1668, 1540, 1498, 1455, 1394, 1367, 1323, 1263, 1228, 1122, 1053, 1029.

Спектр ядерного магнитного резонанса



(270 МГц, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1,33-1,36 (вместе 9H, каждый синглет), 2,06-2,35 (1H, мультиплет), 2,40-2,50 (2H, мультиплет); 2,55-2,65 (1H, мультиплет), 2,75-2,97 (2H, мультиплет); 3,80-4,05 (1H, мультиплет); 4,10-4,19 (1H, мультиплет), 4,24-4,33 (3H, мультиплет), 4,42-4,46 (1H, мультиплет), 5,70 (2H, синглет), 7,12-7,35 (10H, мультиплет)

#### Пример 69

Трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(хинолинкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-пипекولات

#### 69(a)

Трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-бензилоксикарбониламино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-пипекولات  
К раствору 329 мг (1 ммоль) (2S,3S)-3-бензилоксикарбониламино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты и 222 мг (1,00 ммоль)

трет-бутил-L-пипекولاتгидрохлорида в 10 мл диметилформамида добавили с охлаждением во льду 210 мг (1,2 ммоль) диэтилцианофосфата и 223 мг (2,2 ммоль) триэтиламина, и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. По окончании этого времени на нее воздействовали так, как описано в примере 1, и в результате получали 230 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного сиропа.

Масс-спектр (m/z): 497 (M<sup>+</sup>).

69 (b) Трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-пипекولات.

Раствор всего (0,46 ммоль) трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-бензилоксикарбониламино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-пипекولاتа [полученного так, как описано выше на стадии (a)], растворенного в 10 мл этанола, перемешивали в атмосфере водорода и в присутствии 0,46 мл однонормальной водной хлористоводородной кислоты и 50 мг 10%-ного [масса/масса]палладия на древесном угле. Через 5 ч катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, получив в результате трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенил-бутирил]-L-пипекولات. Все полученное соединение и 267 мг (0,69 ммоль) пара-нитрофенил-N-бензилоксикарбонил-L-аспарагината растворяли в 5 мл диметилформамида. Затем к полученному раствору добавляли с охлаждением во льду 50 мг (0,5 ммоль) триэтиламина, и полученную смесь обрабатывали аналогично тому, как описано в примере 15, получив в результате 60 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка.

#### 69(c)

Трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(2-хинолинкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-пипекولات

Раствор 50 мг (0,08 ммоль) трет-бутил-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенил-бутирил]-L-пипекولاتа [полученного так, как

описано выше на стадии (b)] в 5 мл метанола перемешивали 3 ч в атмосфере водорода и в присутствии 0,08 мл 1 н водной хлористоводородной кислоты и 10 мг 10%-ного палладия на древесном угле, чтобы отщепить бензилоксикарбонильную группу. По окончании этого времени отфильтровывали катализатор, и фильтрат концентрировали досуха путем упаривания при пониженном давлении. Твердый остаток и 20 мг (0,12 ммоль) хинальдиновой кислоты растворяли в 3 мл диметилформамида, и к раствору добавляли с охлаждением во льду 20 мг (0,12 ммоль) диэтилцианофосфата и 40 мг (0,40 ммоль) триэтиламина. Полученную смесь затем перемешивали 3 ч, после чего ее обрабатывали аналогично тому, как описано в примере 14, и получили в результате 29 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 86-88 °C.

Элементный анализ для

20 C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>·3,5H<sub>2</sub>O (мол. м. 694,76)

Вычислено, % C 58,74; H 6,96; N 10,08.

Найдено, % C 58,83; H 6,62; N 8,95.

Спектр ядерного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270

МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31, 1,51 (6H, мультиплет), 1,6-1,87 (2H, мультиплет), 2,70-3,07 (2H, мультиплет); 4,10-4,29 (2H, мультиплет); 4,30-4,60 (1H, мультиплет); 4,9-5,1 (1H, мультиплет); 5,3-5,47 (2H, мультиплет); 6,2-6,46 (1H, мультиплет); 6,93-7,21 (2H, мультиплет); 7,27 (2H, синглет); 7,60-7,66 (1H, мультиплет); 7,75-7,80 (1H, мультиплет); 7,86-7,9 (1H, мультиплет); 8,17-8,33 (2H, мультиплет); 9,2-9,32 (1H, мультиплет).

#### Пример 70

35 (4S)-1-[(2S,3S)-3-[2(S)-Бензилоксикарбониламино-4-сульфамойл-бутирил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

40 Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 66, но с использованием 122 мг (0,32 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида [полученного так, как описано в получении 21 (b)] и 100 мг (0,32 ммоль)

45 (S)-2-бензилоксикарбониламино-4-сульфамойлмасляной кислоты, получили 169 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 115-122 °C.

Элементный анализ для

50 C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>ClS·1/4H<sub>2</sub>O (мол. м. 684,71)

Вычислено, % C 54,37; H 6,26; N 10,23; Cl 5,18; S 4,68.

Найдено, % C 54,49; H 6,68; N 10,17; Cl 5,58; S 4,63.

55 Масс-спектр (m/z): 643 (M<sup>+</sup>-36), 544, 536, 472, 436, 435, 368, 340, 323, 91 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr)  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup> 3337, 1668, 1531, 1455, 1393, 1366, 1331, 1229, 1151.

60 Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,32 (9H, синглет), 1,93-2,18 (3H, мультиплет), 2,66-2,88 (2H, мультиплет), 2,94-3,07 (3H, мультиплет); 3,60-3,69 (1H, мультиплет); 4,13-4,21 (1H, мультиплет), 4,25-4,42 (5H,

мультиплет), 5,08 (2H, синглет), 7,11-7,39 (10H мультиплет).

Пример 71 (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N-Бензилоксикарбонил-L-серил/амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 66, но с использованием 100 мг (0,26 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 21(b) и 62 мг (0,26 ммоль) N-бензилоксикарбонил-L-серина, получили 84 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 98-103°C.

Элементный анализ для  $C_{30}H_{39}N_4O_7 \cdot 1/3 H_2O$  (мол. м. 609,11).  
Вычислено, %: C 59,15; H 6,58; N 9,20; Cl 5,82.

Найдено, %: C 59,20; H 6,44; N 9,23; Cl 6,21.  
Масс-спектр (m/z) 603 ( $M^+ + 1$ ), 566, 503, 466, 458, 399, 371, 342, 341, 91 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$   $cm^{-1}$ : 3401, 3328, 1664, 1531, 1499, 1455, 1267, 1226.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 2,02-2,17 (1H, мультиплет); 2,67-2,85 (2H, мультиплет); 2,94-3,02 (1H, мультиплет); 3,56-3,80 (3H, мультиплет); 4,08-4,15 (1H, мультиплет); 4,32-4,45 (5H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,11-7,40 (10H, мультиплет).

Пример 72 (4S)-1-[(2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-3-карбамоил оксиаланил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролин амид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 66, но с использованием 135 мг (0,35 ммоль) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 21 (b)) и 100 мг (0,35 ммоль) N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-3-карбамоилоксиа ланина, получали 20 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 102-108°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{40}N_5O_8Cl \cdot H_2O$  (мол. м. 664,14).  
Вычислено, %: C 56,06; H 6,37; N 10,55; Cl 5,34.

Найдено, %: C 56,00; H 6,20; N 10,55; Cl 5,70.

Масс-спектр (m/z): 503 ( $M^+ - 142$ ), 488, 451, 410, 406, 377, 330, 314, 91 (основание)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$   $cm^{-1}$ : 3329, 1721, 1667, 1529, 1499, 1455, 1394, 1366, 1335, 1266, 1277.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 2,05-2,17 (1H, мультиплет); 2,68-2,99 (3H, мультиплет); 3,70-3,79 (1H, мультиплет); 4,04-4,16 (2H, мультиплет); 4,22-4,46 (6H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,11-7,42 (10H, мультиплет).

Пример 73 1-[(2S,

3S)-3-/N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил )амино-2-4-фенилбутиридил]

-4,4-дифтор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 1, но с использованием 222 мг (0,5 ммоль) (2S, 3S)-3-/N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил /амино-2-гидрокси-4- фенилмасляной кислоты и 153 мг (0,5 ммоль) N<sup>2</sup>-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифтор-N-трет-бутил-L-пролинамида, получили 24 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 101-103°C.

Элементный анализ для  $C_{31}H_{39}N_5O_7F_2 \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 640, 69).  
Вычислено, %: C 58,12; H 6,29; N 10,93; F 9,93.

Найдено, %: C 58,26; H 6,30; N 10,87; F 5,53.

Масс-спектр (m/z) 632 ( $M^+ + 1$ ), 614, 594, 540, 515, 497, 424, 398, 368, 351, 290, 264, 210, 165, 120, 91 (основной пик)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$   $cm^{-1}$ : 3328, 1668, 1531, 1531, 1455, 1395, 1368, 1257, 1227, 1149, 1101, 1047.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,32 (9H, синглет); 2,34-2,50 (2H, мультиплет); 2,58-2,71 (2H, мультиплет); 2,73-2,94 (2H, мультиплет); 4,05-4,29 (3H, мультиплет); 4,40-4,46 (2H, мультиплет); 4,59 (1H, дублет, дублетов, J = 7,3 и 8,5 Гц); 5,08 (2H, синглет); 7,11-7,35 (10H, мультиплет).

Пример 74. 1-[(2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил )амино-2-гидрокси-4- фенилбутирил]-4,4-диметокси-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 2,1 г (7,43 ммоль) 1-трет-бутоксикарбонил-4-оксо-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 3), растворенного в смеси 20 мл метанола и 10 мл 4 н раствора хлороводорода в диоксане, добавляли 10 мл бензола, и смесь концентрировали путем упаривания при пониженном давлении. Давление бензола и концентрирования смеси путем упаривания при пониженном давлении повторяли три раза. В ходе этих операций происходили одновременно отщепление третбутоксикарбонильной группы и катализация оксогруппы. Раствор

полученного таким образом гидрохлорида и 3,29 г (7,43 ммоль) (2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил )амино-2-гидрокси-4- фенилмасляной

кислоты, растворенной в 20 мл диметилформамида, охлаждали льдом. Затем к охлажденному раствору добавляли к 1,49 г (8,27 ммоль) диэтилцианфосфата, после чего добавляли по каплям 2,25 г (22,28 ммоль) триэтиламина, и полученную смесь перемешивали 3 ч. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем перегонки при пониженном давлении. Затем концентрат смешали с 10%-ным (масса/объем) водным раствором лимонной кислоты, после чего экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали 10%-ным (масса/объем) водным раствором

гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия после чего его высушивали над безводным сульфатом натрия Удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (10:1 по объему) метилхлорида и метанола в качестве проявляющего раствора, получив в результате 2,7 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 100-105°C.

Элементный анализ для

$C_{33}H_{45}N_5O_9 \cdot 1/2 H_2O$  (мол.м. 664,76)

Вычислено, %: C 59,63; H 6,97; N 10,54.

Найдено, %: C 59,68; H 6,68; N 10,52.

Масс-спектр (m/z): 623 ( $M^+$  - 32), 606, 555, 532, 523, 515, 506, 448, 415, 398, 369, 288, 256, 199, 156, 108 (основной пик)

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3328, 1668, 1534, 1455, 1393, 1366, 1322, 1228, 1129, 1089, 1051.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31, 1,33 (вместе 9H, каждый синглет); 2,03 (1H, дублет дублетов, J = 8,7 и 13,0 Гц); 2,41-2,49 (2H, мультиплет); 2,54-2,64 (1H, мультиплет); 2,76-2,88 (2H, мультиплет); 3,25 (3H, синглет); 3,29 (3H, синглет); 3,66 (1H, дублет, J = 11,1 Гц); 4,04 (1H, дублет, J = 11,1 Гц); 4,24-4,31 (1H, мультиплет); 4,36-4,46 (3H, мультиплет); 5,08 (2H, синглет); 7,11-7,36 (10H, мультиплет).

Пример 75 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-{4-[N-(4-морфолинокарбонил-1-пиперазинилацетил)-N-метиламино] фенокси]-ацетил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 38, но с использованием 12,3 мг (0,1 ммоль) 4-морфолинокарбонилпиперазинформата и 37,3 мг (0,05 ммоль) 1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-{4-[N-(бромацетил-N-метиламино)фенокси]ацетил-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида, получили 30 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 126-129°C.

Элементный анализ для

$C_{43}H_{61}N_9O_{10} \cdot 3/2 H_2O$  (мол.м. 891,04).

Вычислено, %: C 57,96; H 7,24; N 14,15.

Найдено, %: C 57,85; H 7,08; N 13,95.

Спектр ядерного магнитного резонанса (гексадегидрированный диметилсульфоксид, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,30-1,32 (9H, мультиплет); 1,57-2,02 (6H, мультиплет); 2,08-2,21 (2H, мультиплет); 2,28-2,34 (2H, мультиплет); 2,53-2,82 (6H, мультиплет); 2,85-3,2 (2H, мультиплет); 3,24-3,34 (6H, мультиплет); 3,37-3,59 (3H, мультиплет); 3,65-3,78 (6H, мультиплет); 4,22-4,35 (2H, мультиплет); 4,44-4,53 (5H, мультиплет); 4,68-4,74 (2H, мультиплет); 5,75-6,1 (1H, мультиплет); 6,2-6,4 (1H, мультиплет); 6,45-6,53 (2H, мультиплет); 6,96 (2H, дублет, J=8,7 Гц); 7,14-7,29 (5H, мультиплет); 7,43 (1H, дублет, J=8,2 Гц); 7,91-7,92 (1H, мультиплет).

Пример 76.

(4S)-1-[(2S, 3S)-3-(2-Бензилоксикарбониламино

пропеноил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 66, но с использованием 120 мг (0,31 ммоль) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 21 (b)) и 80 мг (0,31 ммоль) 2-бензилоксикарбониламинопропеновой кислоты, получили 49 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 64-69°C.

Элемент анализ для  $C_{30}H_{37}N_4O_6Cl \cdot 2/3 H_2O$  (мол.м. 597,10).

Вычислено, %: C 60,34%; H 6,47; N 9,38; Cl 5,94%

Найдено, %: C 60,25; H 6,49%; N 9,68; Cl 5,98.

Пример 77. (4S)-[(2S,

3S)-3-[2(S)-Бензилоксикарбониламино-4-метилсульфонилбутирил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

K раствору 100 мг (0,15 ммоль)

(4S)-1-[(2S, 3S)-3-(N-бензилоксикарбонил-L-метионил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пропиламида (полученного так, как описано в примере 66) в метилхлориде добавляли 200 мг

3-хлор-пероксибензойной кислоты, и полученную смесь перемешивали в течение 22 ч. Затем реакционную смесь промывали 1 н. водным раствором гидроксида натрия и обрабатывали аналогично тому, как описано в примере 66. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (8:1 по объему) метилхлорида и метанола в качестве проявляющего раствора и порошоквали гексаном, получив в результате 60 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 99 - 112°C.

Элемент анализ для  $C_{32}H_{43}N_4O_8ClS \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 688,23).

Вычислено, %: C 55,84; H 6,53; N 8,25; Cl 5,22; S 4,56.

Найдено, %: C 55,98; H 6,61; N 8,19; Cl 5,32; S 4,60.

Масс-спектр (m/z): 580 ( $M^+$  - 98), 544, 543, 476, 418, 404, 341, 340, 91 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3351, 1665, 1455, 1393, 1364, 1302, 1131.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 1,91-2,14 (3H, мультиплет); 2,66-3,10 (8H, мультиплет); 3,69-3,79 (1H, мультиплет); 4,11-4,44 (6H, мультиплет); 5,08 (2H, мультиплет); 7,10-7,40 (10H, мультиплет).

Пример 78. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(1-Метилиндазол-3-илкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 170 мг (0,28 ммоль) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-(N<sup>2</sup>-

трет-бутоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил] - 4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 65) и 50 мг (0,28 ммоль) 1-метилиндазол-3-карбоновой кислоты, получили 125 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 129-134°C

Элементный анализ для  $C_{32}H_{40}N_7O_6Cl \cdot 2/3 H_2O$  (мол. м. 666,16).

Вычислено, %: C 57,69; H 6,25; N 14,72; Cl 5,32.

Найдено, %: C 57,79; H 6,69; N 14,71; Cl 5,38.

Масс-спектр (m/z): 653 ( $M^+$ ), 619, 602, 564, 519, 502, 483, 406, 376, 375, 159 (основание).

Спектр инфракрасного излучения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3343, 1630, 1527, 1487, 1433, 1395, 1365.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,21-1,33 (9H, мультиплет); 2,02-2,18 (1H, мультиплет); 2,63-2,95 (5H, мультиплет); 3,68-3,80 (1H, мультиплет); 4,14 (3H, синглет); 4,30-4,46 (5H, мультиплет); 4,84-4,95 (1H, мультиплет); 6,90-7,07 (3H, мультиплет); 7,11-7,35 (3H, мультиплет); 7,41-7,65 (2H, мультиплет); 3,18-8,28 (1H, мультиплет)

Пример 79. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(5-Метокси-2-индолилкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 150 мг (0,26 ммоль) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-трет-бутоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенил-бутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 65) и 50 мг (0,26 ммоль) 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты получали 117 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 144-151°C.

Элементный анализ для  $C_{33}H_{41}N_6O_7Cl \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 678,17).

Вычислено, %: C 58,44; H 6,24; N 12,39; Cl 5,23.

Найдено, %: C 58,27; H 6,11; N 12,15; Cl 5,32.

Масс-спектр (m/z): 653 ( $M^+$  - 15), 422, 421, 346, 104 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3333, 1655, 1531, 1452, 1433.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,25-1,38 (9H, мультиплет); 2,04-2,17 (1H, мультиплет); 2,52-2,94 (5H, мультиплет); 3,69-3,84 (4H, мультиплет); 4,29-4,47 (5H, мультиплет); 4,84-4,95 (1H, мультиплет); 6,89-7,27 (8H, мультиплет); 7,32-7,39 (1H, мультиплет).

Пример 80. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(Изобензоксазолил-3-карбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 180 мг (0,3 ммоль) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-

трет-бутоксикарбонил-L-аспарагинил/амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил] - 4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 65/ и 50 мг (0,3 ммоль) изобензоксазол-3-карбоновой кислоты, получили 30 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 118-127°C

Элементный анализ для  $C_{31}H_{37}N_6O_7Cl \cdot H_2O$  (мол. м. 659,13).

Вычислено, %: C 56,94; H 5,96; N 12,75; Cl 5,38.

Найдено, %: C 56,37; H 5,80; N 12,75; Cl 5,82.

Масс-спектр (m/z): 625 ( $M^+$  - 15), 589, 588, 524, 488, 487, 104 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3340, 1665, 1530, 1498, 1430, 1393, 1366, 1224.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,25-1,34 (9H, мультиплет); 2,05-2,15 (1H, мультиплет); 2,65-2,99 (5H, мультиплет); 3,70-3,80 (1H, мультиплет); 4,31-4,46 (5H, мультиплет); 4,85 - 4,96 (1H, мультиплет); 6,91 - 7,33 (5H, мультиплет); 7,45 - 7,52 (1H, мультиплет); 7,68 - 7,78 (2H, мультиплет); 8,17 - 8,23 (1H, мультиплет).

Пример 81. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(1-Метил-3-индолилкарбонил)-L-аспарагинил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 180 мг (0,29 ммоль) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-трет-бутоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 65) и 50 мг (0,29 ммоль) 1-метилиндоп-3-карбоновой кислоты, получили 44 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 129 - 137°C.

Элементный анализ для  $C_{33}H_{41}N_6O_6Cl \cdot 2/3 H_2O$  (мол. м. 665,17).

Вычислено, %: C - 59,58%; H - 6,42%; N - 12,64%; Cl - 5,33%.

Найдено, %: C - 59,43%; H - 6,26%; N - 12,45%; Cl - 5,36%.

Масс-спектр (m/z): 637 ( $M^+$  - 15), 518, 500, 481, 410, 362, 158 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3343, 1660, 1536, 1468, 1432, 1393, 1376, 1367.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29 (9H, синглет); 2,04 - 2,18 (1H, мультиплет); 2,57 - 2,97 (5H, мультиплет); 3,68 - 3,89 (4H, мультиплет); 4,18 - 4,46 (5H, мультиплет); 4,83 - 4,94 (1H, мультиплет); 6,89 - 7,02 (3H, мультиплет); 7,10 - 7,30 (4H, мультиплет); 7,35 - 7,49 (1H, мультиплет); 7,72 - 7,80 (1H, мультиплет); 8,05 - 8,13 (1H, мультиплет).

Пример 82. (4S)-1-[(2S, 3S)-3-[N<sup>2</sup>-(7-Метокси-2-бензофуранкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16 с использованием 155 мг (0,26 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-трет-бутоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 65) и 50 мг (0,26 ммоль) 7-метокси-2-бензофуранкарбоновой кислоты, получили 114 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 125 - 136°C.

Элементный анализ для  $C_{33}H_{40}N_5O_8Cl \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 679,16).  
Вычислено, %: C 58,37; H 6,09; N 10,31; Cl 5,22.  
Найдено, %: C 58,59; H 6,11; N 10,09; Cl 5,14.

Масс-спектр (m/z): 619 (M<sup>+</sup> - 50), 582, 518, 517, 450, 422, 393, 392, 175 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3339, 1656, 1589, 1492, 1428, 1274, 1207.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29 (9H, синглет); 1,35 (2H, синглет); 2,05 - 2,18 (1H, мультиплет); 2,60 - 2,96 (5H, мультиплет); 3,70 - 3,80 (1H, мультиплет); 4,00 (3H, синглет); 4,31 - 4,44 (5H, мультиплет); 5,85 - 4,94 (1H, мультиплет); 6,91 - 7,30 (8H, мультиплет); 7,46 - 7,51 (1H, мультиплет).

Пример 83. (4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(5-фтор-2-индолкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 29 мг (0,16 ммоль) 5-фториндол-2-карбоновой кислоты и 85 мг (0,16 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-(L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида, получили 73 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 141 - 143°C.

Элементный анализ для  $C_{32}H_{39}N_5O_7Cl \cdot H_2O$  (мол. м. 676,17).  
Вычислено, %: C 56,86; H 6,11; N 12,43; Cl 5,24; S 2,81.  
Найдено, %: C 57,08; H 6,04; N 12,27; Cl 5,28; S 2,66.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,08 (9H, синглет); 1,9 - 1,97 (1H, мультиплет); 2,42 - 2,50 (1H, мультиплет); 2,51 - 2,75 (5H, мультиплет); 3,56, 3,58 (1H, дублет дублетов, J = 8,4 и 10,5 Гц); 4,07 - 4,11 (1H, мультиплет); 4,26 - 4,39 (3H, мультиплет); 4,46 - 4,53 (1H, мультиплет); 4,79 - 4,84 (1H, мультиплет); 5,05 (1H, дублет, J = 9,1 Гц); 6,88 (1H, широкий синглет); 6,96 - 7,06 (3H, мультиплет); 7,03 - 7,09 (2H, мультиплет); 7,13 - 7,16 (1H, мультиплет); 7,28 - 7,3 (3H, мультиплет); 7,4\* - 7,47 (2H, мультиплет); 7,56 (1H, синглет); 7,93 (1H, дублет, J = 8,7 Гц); 8,56 (1H, дублет, J = 8,1 Гц).

Пример 84.  
(4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(6-Нитро-2-хиноксалинкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]

-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 14, но с использованием 490 мг (0,92 ммоль) 1-[3-(L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида и 220 мг (1,01 ммоль) 6-нитрохиноксалин-2-карбоновой кислоты (полученной так, как описано в получении 22), получили 190 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка, плавящегося при 153 - 156°C.

Элементный анализ для  $C_{32}H_{37}N_8O_8Cl \cdot 1,25 H_2O$  (мол. м. 719,66).  
Вычислено, %: C 53,40; H 5,53; N 15,57; Cl 4,93.

Найдено, %: C 53,66; H 5,47; N 15,24; Cl 6,28.

Масс-спектр (m/z): 679 (M<sup>+</sup>-17), 660, 643, 613, 580, 544, 449, 418, 315, 288, 253, 203, 175, 104, 58.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3351, 1671, 1537.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,29 (9H, синглет); 2,52 - 2,95 (6H, мультиплет); 3,74 - 3,82 (1H, мультиплет); 4,21 - 4,37 (2H, мультиплет); 4,40 - 4,57 (3H, мультиплет); 4,93 - 5,01 (1H, мультиплет); 6,22 (1H, широкий синглет); 6,33 - 6,48 (2H, мультиплет); 6,88 - 7,28 (6H, мультиплет); 7,70 (1H, дублет, J = 7,9 Гц); 8,28 - 8,34 (1H, мультиплет); 8,57 - 8,64 (1H, мультиплет); 9,05 - 9,11 (1H, мультиплет); 9,68 - 9,72 (1H, мультиплет).

Пример 85.  
(4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(6-Амино-2-хиноксалинкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамидацетат.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 17, восстанавливали 130 мг (0,19 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(6-нитро-2-хиноксалинкарбонил)-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 84), и затем продукт очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии и с использованием смеси (16:4:1 по объему) хлороформа, метанола и 32%-ной (объем/объем) водной уксусной кислоты в качестве проявляющего раствора, получив в результате 36 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка, плавящегося при 171 - 174°C.

Элементный анализ для  $C_{32}H_{39}N_8O_8Cl \cdot C_2H_4O_2 \cdot 0,75 H_2O$  (мол. м. 740,72).

Вычислено, %: C 55,13; H 6,06; N 15,13; Cl 4,79%.

Найдено, %: C 55,05; H 5,81; N 15,41%; Cl 5,38%.

Масс-спектр (m/z): 649 (M<sup>+</sup>-18), 603, 577, 551, 523, 509, 423, 393, 368, 313, 285, 236, 211, 109, 70, 57.

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3351, 1669, 1522, 1493.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CD<sub>3</sub>OD, 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,28 (9H, синглет); 1,96 (3H, синглет); 2,01-2,18 (1H, мультиплет); 2,65-2,97 (5H, мультиплет).

3,70-3,78 (1H, мультиплет), 4,31-4,47 (5H, мультиплет); 4,82-4,92 (1H, мультиплет); 6,86-7,46 (7H, мультиплет); 7,83 (1H, дублет, J=9,2 Гц), 9,14 (1H, синглет).

Пример 86 1-[(2S,3S)-3-/N<sup>2</sup>-Бензил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 67, но с использованием 500 мг (1,01 ммоль) 1-[3-(L-аспарагинил)-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида и 123 мкл (1,21 ммоль) бензальдегида, получали 510 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 96-99 °C

Элементный анализ для C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>•0,5 H<sub>2</sub>O (мол. м. 559,67):

Вычислено, %: C 64,38, H 7,33, N 12,51.

Найдено, %: C 64,52, H 7,71, N 12,08.

Пример 87 1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензил-N<sup>2</sup>-метил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 67, но с использованием 200 мг (0,36 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-/N<sup>2</sup>-бензил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 86) и 41 мкл (0,54 ммоль) 37%-ного формалина, получили 149 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 97-100 °C

Элементный анализ для C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>•0,25 H<sub>2</sub>O (мол. м. 569,19):

Вычислено, %: C 65,42, H 7,53, N 12,31.

Найдено, %: C 65,27, H 7,48, N 12,21.

Пример 88 1-[(2S,3S)-3-/N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-N<sup>2</sup>-метил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 17, подвергали дебензилированию 120 мг (0,21 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-/N<sup>2</sup>-бензил-N<sup>2</sup>-метил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 87), и получили в результате 104 мг 1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-метил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида. Затем повторяли процедуру, аналогичную той, что описана в примере 30, за исключением того, что в качестве исходных материалов использовали 51 мг (0,10 ммоль) этого гидрохлорида и 16 мкл (0,11 ммоль) бензилоксикарбонилхлорида, и в результате получили 50 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 100-103 °C.

Элементный анализ для C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>•0,5 H<sub>2</sub>O (мол. м. 617,73):

Вычислено, %: C 62,21, H 7,02, N 11,34

Найдено, %: C 62,07, H 6,94, N 11,44

Масс-спектр (m/z): 610 (M<sup>+</sup>+1), 593, 502, 429, 401, 384, 304, 223, 171, 129, 91, 70

Спектр инфракрасного поглощения (KBr), ν<sub>макс</sub>, см<sup>-1</sup>: 3340, 1675, 1536.

Спектр ядерного магнитного резонанса

(CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц), δ м.д.: 1,28 (9H, синглет), 1,85-2,04 (2H, мультиплет), 2,10-2,45 (5H, мультиплет); 2,50-2,92 (4H, мультиплет); 3,61-3,80 (2H, мультиплет); 4,32-4,55 (3H, мультиплет); 4,94-5,18 (3H, мультиплет); 5,45-5,60 (1H, мультиплет); 5,95-6,05 (1H, мультиплет); 6,36-6,50 (1H, мультиплет); 6,75-6,84 (1H, мультиплет); 6,95-7,45 (10H, мультиплет).

Пример 89 1-[(2S,3S)-3-[N<sup>2</sup>-(4-Бензилоксикарбониламинофенокс)ацетил-N<sup>2</sup>-метил-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 45 мг (0,088 ммоль) 1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-метил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бутил-L-пролинамидгидрохлорида (полученного так, как описано в примере 88) и 29 мг (0,097 ммоль) 4-бензилоксикарбониламинофеноксуксусной кислоты, получили 54 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 191-121 °C.

Элементный анализ для C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>•2H<sub>2</sub>O (мол. м. 793,81):

Вычислено, %: C 60,51, H 6,72, N 11,59.

Найдено, %: C 60,54, H 6,46, N 10,49.

Пример 90 1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-(1,1-диметил-2-гидроксипропил)-L-пролинамид

79 мг (0,24 ммоль) N-бензилоксикарбонил-N-(1,1-диметил-2-гидроксипропил)-L-пролинамида подвергали дебензилоксикарбонилированию, аналогично тому, как описано в примере 17, и затем полученный продукт конденсировали с 106 мг (0,24 ммоль) (2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты аналогично тому, как описано в примере 1, получив в результате 98 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 102-104 °C.

Элементный анализ для C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>•0,75 H<sub>2</sub>O (мол. м. 639,22):

Вычислено, %: C 60,12, H 7,02, N 10,96

Найдено, %: C 60,17, H 6,91, N 10,90.

Пример 91 (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-[2(S)-Бензилоксикарбониламино-3-(тетрагидрофуран-2-илокси)пропаноил]-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 16, но с использованием 100 мг (0,26 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-трет-бутоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 65) и 2-бензилоксикарбониламино-3-(тетрагидрофуран-2-илокси)пропионовой кислоты, получили 83 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка плавящегося при 64-71 °C.

Элементный анализ для C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Cl•1/2 H<sub>2</sub>O (мол. м. 682,20)

Вычислено, %: C 59,86, H 6,80, N 8,21, Cl

RU 2106357 C1

RU 2106357 C1

5,20.

Найдено, %: C 59,86; H 6,75; N 7,69; Cl 4,89.

Пример 92.

(4S)-1-[(2S,3S)-3-[2(S)-Бензилоксикарбониламино-4-метан-сульфанилбутаноил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

K 80 мг (0,12 ммоль)

(4S)-1-[(2S,3S)-3-(N-бензилоксикарбонил-L-метионил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в примере 66) добавляли 4 мл смеси (1:1 по объему) метанола и 35%-ного (по объему) водного раствора пероксида водорода, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем перегонки при пониженном давлении, и концентрат экстрагировали метиленхлоридом. Экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, получив в результате 70 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 99-103°C.

Элементный анализ для

$C_{32}H_{43}N_4O_7ClS \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 672,23).

Вычислено, %: C 57,17; H 6,60; N 8,34; Cl 5,27; S 4,77.

Найдено, %: C 57,13; H 6,48; N 8,30; Cl 5,28; S 4,75.

Пример 93.

(4S)-1-[(2S,3S)-3-(2-Бензилоксикарбониламино-3-диметилфосфинобутаноил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в примере 66, но с использованием 115 мг (0,3 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида [полученного так, как описано в получении 21 (b)] и 100 мг 2-бензилоксикарбониламино-3-диметилфосфиномасляной кислоты, и затем, очищая продукт посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (8:1 по объему) метиленхлорида и метанола в качестве проявляющего раствора, получили 52 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка из верхней фракции, плавящегося при 93-100°C.

Элементный анализ для

$C_{32}H_{44}N_4O_9ClP \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 704,14).

Вычислено, %: C 54,58; H 6,44; N 7,96; Cl 5,04; P 4,40.

Найдено, %: C 54,50; H 6,33; N 7,97; Cl 5,33; P 4,37.

Масс-спектр (m/z): 677 ( $M^+$ -17), 642, 585, 540, 487, 450, 433, 383, 91 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3319, 1722, 1675, 1534, 1499, 1455, 1393, 1366, 1329, 1251, 1230.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,32 (9H, синглет); 1,91-2,19 (3H, мультиплет); 2,65-2,81 (2H, мультиплет); 2,90-3,00 (1H, мультиплет); 3,56-3,68 (6H, мультиплет);

3,69-3,80 (1H, мультиплет); 4,26-4,46 (6H, мультиплет); 5,02-5,19 (2H, мультиплет); 7,12-7,41 (10H, мультиплет).

Пример 94.

(4S)-1-[(2S,3S)-3-(2-Бензилоксикарбониламино-3-

диметилфосфинобутаноил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид.

57 мг указанного в заголовке соединения извлекли в виде бесцветного порошка, плавящегося при 90-95°C, из нижней фракции препаративной тонкослойной хроматографии, осуществленной так, как описано в примере 93.

Элементный анализ для

$C_{32}H_{44}N_4O_9Cl \cdot 1/2 H_2O$  (мол. м. 704,14).

Вычислено, %: C 54,58; H 6,44; N 7,96; Cl 5,04; P 4,40.

Найдено, %: C 54,40; H 6,22; N 8,00; Cl 5,16; P 4,24.

Масс-спектр (m/z): 698 ( $M^+$ +1), 678, 677, 586, 541, 540, 451, 434, 384, 383, 356, 326, 104 (основание).

Спектр инфракрасного поглощения

(KBr),  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 3323, 1721, 1668, 1534, 1499, 1455, 1428, 1394, 1366, 1329, 1252, 1229.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3OD$ , 270 МГц),  $\delta$  м.д.: 1,31 (9H, синглет); 1,93-2,17 (2H, мультиплет); 2,20-2,38 (1H, мультиплет); 2,67-3,00 (3H, мультиплет); 3,58-3,78 (7H, мультиплет); 4,22-4,46 (6H, мультиплет); 5,01-5,18 (2H, мультиплет); 7,10-7,40 (10H, мультиплет).

Получение 1.

(2S,3S)-3-(N<sup>2</sup>-Бензилоксикарбонил-L-аспарагинил)амино-2-гидрокси-4-фенилмасляная кислота.

К раствору 900 мг (3,9 ммоль) (2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилмасляной кислоты гидрохлорида в 15 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 2,26 г сложного пара-нитро-фенилового эфира бензилоксикарбонил-L-аспарагина и 1,89 мл (13,6 ммоль) триэтиламина, и смесь перемешивали при 4°C в течение 2 дней. По окончании этого времени удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток смешивали с однонормальной хлористоводородной кислотой, чтобы вызвать кристаллизацию. Кристаллы собирали путем фильтрации и промывали сначала водой, а затем этилацетатом, получив в результате 1,52 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 225-227°C.

Элементный анализ для  $C_{22}H_{25}N_3O_7 \cdot H_2O$  (мол. м. 461,5).

Вычислено, %: C 57,26; H 5,90; N 9,11.

Найдено, %: C 57,33; H 5,61; N 9,18.

Получение 2.

(4S)-1-Трет-бутоксикарбонил-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Смесь 1,0 г (3,50 ммоль) (4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 5), 30 мл тетрахлорметана и 1,56 г (5,95 ммоль) трифенилфосфина нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. По окончании

этого времени нерастворимые материалы отфильтровали и промывали затем большим количеством диэтилового эфира. Объединенные промывные воды и фильтрат концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель, используя смесь (1:4 по объему) этилацетата и гексана в качестве элюента. Полученный сырой продукт подвергали перекристаллизации из смеси метиленхлорида и гексана, и получили в результате 950 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 149-50°C.

Элементный анализ для  $C_{14}H_{25}N_2O_3Cl$  (мол. м. 304,82)

Вычислено, %: C 55,17, H 8,27, N 9,19, Cl 11,63.

Найдено, %: C 55,31, H 8,30, N 8,97, Cl 11,64.

Получение 3.

1-Трет-бутоксикарбонил-4-оксо-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 0,98 г (7,72 ммоль) оксалилхлорида в 20 мл метиленхлорида при (-50) - (-60)°C добавляли раствор 1,21 г (15,51 ммоль) диметилсульфоксида в 5 мл метиленхлорида. Через 5 мин к полученной смеси добавляли раствор 2,0 г (7,00 ммоль) (4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 5) в 40 мл метиленхлорида. Смесь перемешивали 15 мин, после чего добавляли 3,5 г (35,00 ммоль) триэтиламина, и перемешивали смесь еще 5 мин. Затем позволяли температуре реакционной смеси подняться до комнатной температуры, и перемешивали смесь еще 1 ч. По окончании этого времени реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали метиленхлоридом.

Органический экстракт промывали 10%-ным (масса/объем) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), после чего высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси метиленхлорида и диэтилового эфира, получив в результате 1,47 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 147-149°C.

Элементный анализ для  $C_{14}H_{24}N_2O_4$  (мол. м. 284,34)

Вычислено, %: C 59,14, H 8,51, N 9,85.

Найдено, %: C 58,90, H 8,35, N 9,67.

Получение 4.

(4S)-1-Бензилоксикарбонил-4-гидрокси-N-гидрокси-N-трет-бутил-L-пролинамид.

К раствору 3,68 г (13,90 ммоль) (4S)-1-бензилоксикарбонил-4-гидрокси-L-пролина в 30 мл диметилформамида последовательно добавляли с охлаждением во льду, 4,56 г (16,58 ммоль) дифенилфосфорилазида, 1,50 г (20,55 ммоль) трет-бутиламина и 2,78 г (27,80 ммоль) триэтиламина и смесь перемешивали в течение 5 ч. По окончании этого времени реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали 10%-ным (масса/объем) водным раствором лимонной

кислоты, 10%-ным (масса/объем) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), после чего полученную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывали из смеси метиленхлорида и диэтилового эфира, получив в результате 1,10 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 129-130°C.

Элементный анализ для  $C_{17}H_{24}N_2O_4$  (мол. м. 320,39)

Вычислено, %: C 63,73, H 7,55, N 8,74.

Найдено, %: C 64,00, H 7,47, N 8,80.

Получение 5.

(4R)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-гидрокси-N-трет-бутил-L-пролинамид.

К раствору 12,0 г (51,95 ммоль) (4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-L-пролина в 100 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду (в указанном порядке) 17,16 г (62,40 ммоль) дифенилфосфорилазида, 5,70 г (78,80 ммоль) трет-бутиламина и 10,4 г (104,00 ммоль) триэтиламина, и смесь перемешивали в течение 5 ч. По окончании этого времени реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали 10%-ным (масса/объем) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), после чего смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток перекристаллизовывали из этилацетата, получив в результате 10,0 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 192-193°C.

Элементный анализ для  $C_{14}H_{26}N_2O_4$  (мол. м. 286,37).

Вычислено, %: C 58,72, H 9,15, N 9,78.

Найдено, %: C 58,49, H 9,33, N 9,59.

Получение 6.

(4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-морфолино-N-трет-бутил-L-пролинамид.

6(a)  
(4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-(пара-толуолсульфонил-окси)-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 10,0 г (34,97 ммоль) (4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 5) в 100 мл пирролидина добавляли с охлаждением во льду 12,0 г (63,16 ммоль) пара-толуолсульфонилхлорида, и смесь перемешивали при комнатной температуре 10 ч. По окончании этого времени реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали 10%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 10%-ным (масса-к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель



с использованием смеси (1,2 по объему) этилацетата и гексана в качестве элюента. Полученный сырой продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетата, диэтилового эфира и гексана, получив в результате 8,60 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 125-127°C.

Элементный анализ для  $C_{21}H_{32}N_2O_6S$  (мол. м. 440,56).

Вычислено, %: C 57,25; H 7,32; N 6,36; S 7,28.

Найдено, %: C 57,41; H 7,09; N 6,74; S 7,31.

6(b)  
(4S)-1-трет-бутоксикарбонил-4-бутоксикарбонил-4-морфолино-N-трет-бутил-L-пролинамид.

Смесь 1,0 г (2,27 ммоль) (4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-(апар-толуолсульфонилокси)-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано выше на стадии (а)) и 5 г морфолина нагревали при 80°C в течение 3 ч при перемешивании. В конце этого времени удаляли избыточный морфолин путем отгонки при пониженном давлении, и остаток смешивали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси метилхлорида и диэтилового эфира, и получили в результате 650 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 172-173°C.

Элементный анализ для  $C_{18}H_{33}N_3O_4$  (мол. м. 355,46).

Вычислено, %: C 60,82; H 9,36; N 11,82.

Найдено, %: C 60,51; H 9,28; N 11,80.

Получение 7. Сложный трет-бутиловый эфир  
(4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутоксипролина.

К раствору 10,0 г (0,043 ммоль) (4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-L-пролина в 50 мл метилхлорида добавляли с охлаждением во льду 50 г изобутена и 5 мл концентрированной водной серной кислоты, и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре в герметично закрытом сосуде. По окончании этого времени реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали метилхлоридом.

Органический экстракт промывали 10%-ным (масса - объем) водным раствором лимонной кислоты, 10%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке), после чего его высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель, используя в качестве элюента смесь (1:10 по объему) этилацетата и гексана, и получили в результате 1,0 г сложного трет-бутилового эфира.

(4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-трет-бутоксипролина в виде бесцветного масла. Затем колонку элюировали смесью (1:1 по объему) этилацетата и гексана, и получили еще 1,30 г указанного в заголовке соединения в виде

бесцветного масла.

Элементный анализ для  $C_{13}H_{25}NO_3$  (мол. м. 243, 35).

Вычислено, %: C 64,16; H 10,36; N 5,76.

Найдено, %: C 63,92; H 10,33; N 5,63.

Масс-спектр (m/z): 244 ( $M^+ + 1$ ).

Получение 8.

(4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-бром-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 2,86 г (10,0 ммоль)

(4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 5) в 60 мл тетрагидрофурана добавляли 5,0 г (15,11 ммоль) тетрабромметана и 3,9 г (14,89 ммоль) трифенилфосфина, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. По окончании этого времени отфильтровывали нерастворимые вещества, и отфильтрованный осадок промывали большим количеством диэтилового эфира. Фильтрат и промывные воды объединяли, и объединенный раствор концентрировали путем упаривания при пониженном давлении. Концентрат очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием в качестве элюента смеси (1:4 по объему) этилацетата и гексана. Этот сырьевой продукт перекристаллизовывали из смеси диэтилового эфира и гексана, и в результате получили 3,25 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 159-160°C.

Элементный анализ для  $C_{14}H_{25}N_2O_3Br$  (мол. м. 349,27).

Вычислено, %: C 48,14; H 7,21; N 8,02; Br 22,88.

Найдено, %: C 48,00; H 7,13; N 8,03; Br 23,03.

Получение 9. (1S, 4S)-5-трет-бутоксикарбонил-2,5-оксазабицикло[2,2,1]-гептан-3-он

К раствору 4,6 г (19,91 ммоль)

(4R)-1-трет-бутоксикарбонил-L-пролина и 10,5 г (40,08 ммоль) трифенилфосфина в 50 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям, с охлаждением во льду, 6,96 г (40,01 ммоль) диэтилазодикарбоксилата, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По окончании этого времени отфильтровывали нерастворимые вещества, и отфильтрованный остаток промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, и концентрат очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием в качестве элюента смеси (1:4 по объему) этилацетата и гексана. Полученный сырьевой продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана, и в результате получили 2,7 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 115-116°C.

Элементный анализ для  $C_{10}H_{15}NO_4$  (мол. м. 213,23).

Вычислено, %: C 56,33; H 7,09; N 6,57.

Найдено, %: C 56,02; H 6,93; N 6,64.

Получение 10.

(1S, 4S)-5-трет-Бутоксикарбонил-2-трет-бутил-2,5-дизазабицикло[2,2,1]гептан-3-он.

К раствору 1 г (2,27 ммоль)

(4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-(пара-толуолсульфонилокси)-N-трет-бутил-L-пролинамида

(полученного так, как описано в получении 6(a)) в 15 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям, с охлаждением во льду, 2,28 мл (4,56 ммоль) 2М раствора бензилмагнийбромид в тетрагидрофуране, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечении этого времени реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали 10%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 10%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием в качестве элюента смеси (1:3 по объему) этилацетата и гексана. Полученный сырьевой продукт перекристаллизовывали из смеси метилхлорида, диэтилового эфира и гексана, получив в результате 260 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 167-168°C.

Элементный анализ для  $C_{14}H_{24}N_2O_3$  (мол. м. 268,36).

Вычислено, %: C 62,66, H 9,01, N 10,44.

Найдено, %: C 62,68, H 9,16, N 10,41.

Получение 11.

(4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-фенилтио-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 1,23 г (3,08 ммоль) (4R)-1-трет-буктоксикарбонил-4-(пара-толуолсульфонилокси)-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано в получении 6(a)) в 10 мл смеси (2:1 по объему) диметилформамида и этилацетата добавляли 0,45 г (3,41 ммоль) тиофенолята натрия, и смесь перемешивали в течение 3 ч. По окончании этого времени реакционную смесь вливали в 10%-ный (масса к объему) водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (1:3 по объему) этилацетата и гексана в качестве проявляющего растворителя, и получили в результате 1,0 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 119-121°C.

Элементный анализ для  $C_{20}H_{30}N_2O_3S$  (мол.м 378,54).

Вычислено, %: C 63,46, H 7,99, N 7,40, S 8,47.

Найдено, %: C 63,31, H 7,74, N 7,35, S 8,77.

Получение 12.

(3R)-1-трет-Буктоксикарбонил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-N-трет-бутил-L-пролинамид 12(a)

(3R)-1-трет-Буктоксикарбонил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролинол

К раствору 800 мг (1,90 ммоль) (2R, 3S)-1-трет-буктоксикарбонил-2-бензилоксимети-л-3-бутилдиметилсилилокси-пролидина (который был получен из простого 1-трет-буктоксикарбонил-D-селинбензилового эфира аналогично тому как описано W R. Suing et

al в "Heterocycles" 27, 2843 (1988)) в 8 мл метанола добавляли 0,4 мл муравьиной кислоты, и смесь перемешивали 3 ч в присутствии 400 мг палладиевой черни в среде водорода. По окончании указанного времени отфильтровывали катализатор, и фильтрат освобождали от растворителя путем перегонки при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием смеси (6:1 по объему) гексана и этилацетата в качестве элюента, и в результате получили 620 мг указанного в заголовке соединения в виде масла.

Масс-спектр (m/z) 332 ( $M^+ + 1$ ), 244, 218, 200, 57.

15 Элементный анализ для

$C_{16}H_{33}NO_4Si \cdot 0,1H_2O$  (мол. м 340,01).

Вычислено, %: C 56,87, H 9,84, N 4,12.

Найдено, %: C 57,06, H 9,63, N 4,16.

12(b)

20 (3R)-1-трет-буктоксикарбонил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролин

К раствору 245 мг (0,74 ммоль)

(3R)-1-трет-буктоксикарбонил-3-

трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролинола

(полученного так, как описано выше на стадии

25 (a)) в 10 мл ацетона добавляли с охлаждением во льду 0,6 мл реактива Джонса (триоксид хрома/4 н. водная серная кислота: Bowden, Heibron, Jones and Weedon, J. Chem Soc., 1946, 39), смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. По окончании этого времени

30 реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт промывали насыщенным водным

35 раствором хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток порошоквали гексаном, получив в результате указанное в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 146 - 147°C.

Элементный анализ для  $C_{16}H_{31}NO_5Si$

40 (мол.м. 345,50).

Вычислено, %: C 55,62, H 9,04, N 4,05.

Найдено, %: C 55,47, H 8,85, N 4,05.

12(c)

45 (3R)-1-трет-Буктоксикарбонил-3-трет-бутилдиметилсилилокси-N-трет-бутил-L-пролинамид

К раствору 214 мг (0,62 ммоль)

(3R)-1-трет-буктоксикарбонил-3-

трет-бутилдиметилсилилокси-L-пролина

(полученного так, как описано выше на стадии

50 (b)) в 5 мл тетрагидрофурана добавляли при -40°C 95 мкл (0,68 ммоль) триэтиламина и 89 мкл (0,68 ммоль) изобутилхлорформата, и давали возможность температуре смеси медленно подниматься до -10°C, после чего смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем

55 реакционную смесь охлаждали до -15°C и добавляли 325 мкл (3,10 ммоль)

трет-бутиламина. Смесь затем перемешивали

при той же самой температуре в течение 14 ч.

По окончании этого времени реакционную

смесь смешивали с 5%-ным (масса к объему)

60 водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным водным

раствором хлорида натрия и высушивали над

безводным сульфатом натрия. Удаляли

растворитель путем отгонки при пониженном

давлении, и остаток очищали посредством

флэш-хроматографии через силикагель с

использованием в качестве элюента смеси (4, 1 по объему) гексана и этилацетата, получив в результате 118 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 67 - 69°C

Элементный анализ для  $C_{20}H_{40}N_2O_4Si$  (мол.м. 400,62).

Вычислено, %: C 59,96; H 10,06; N 6,99

Найдено, % 59,68; H 10,04; N 7,07

Получение 13

(3S)-1-трет-бутоксикарбонил-N-трет-бутил-3-гидрокси-L-пролинамид.

13(a) (2R,

3R)-1-трет-Бутоксикарбонил-2-бензилоксиметил-3- гидроксипирролидин

К раствору 2,16 (5,12 ммоль)

(2R,3R)-1-трет-бутоксикарбонил-2-бензилоксиметил-3-трет-бутилдиметилсилилоксипирролидина в 5 мл тетрагидрофурана добавляли с охлаждением во льду - раствор 2,01 г (7,68 ммоль) тетрабутиламмонийфторида в 5 мл тетрагидрофурана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. По окончании этого времени реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и органический экстракт промывали 0,5 н. водной хлористоводородной кислотой, 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем высушивали реакционную смесь над безводным сульфатом натрия, после чего удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток затем очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием в качестве элюента смеси (3:1 по объему) гексана и этилацетата, в результате получали 1,57 г указанного в заголовке соединения в виде масла.

Масс-спектр (m/z): 307 ( $M^+$ ), 251, 145, 130, 86, 57.

Элементный анализ для

$C_{17}H_{25}NO_4Si \cdot H_2O$  (мол.м. 309,18).

Вычислено, %: C 66,04; H 8,22; N 4,53.

Найдено, % C 65,95; H 8,20; N 4,58.

13(b) (2R,

3S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-бензоилокси-2-бензилоксиметилпирролидин.

К раствору 1,00 г (3,25 ммоль)

(2R,3R)-1-трет-бутоксикарбонил-2-бензилоксиметил-3-гидроксипирролидина (полученного так, как описано выше на стадии (a)) 0,87 г (3,31 ммоль) трифенилфосфина и 0,42 г (3,47 ммоль) бензойной кислоты в 5 мл тетрагидрофурана медленно добавляли при комнатной температуре раствор 0,52 мл (3,31 ммоль) диэтилазодикарбоксилата в 5 мл тетрагидрофурана, и смесь перемешивали 14 ч. По окончании этого времени реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем высушивали реакционную смесь над безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии через силикагель с использованием в качестве элюента смеси (20:1 по объему) гексана и

этилацетата, и получили в результате 1,05 г указанного в заголовке соединения в виде масла

Масс-спектр (m/z): 411 ( $M^+$ ), 290, 234, 190, 105, 91, 57.

5 Элементный анализ для  $C_{20}H_{29}NO_5$  (мол.м. 411,48)

Вычислено, %: C 70,05; H 7,10; N 3,40

Найдено, % C 70,14; H 7,10; N 3,73

13(c)

10 (3)-1-трет-Бутоксикарбонил-3-бензилокси-N-трет-бутил-L- пролинамид.

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в получении 12, но с использованием в качестве исходного материала (2R,3S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-бензоилокси-и-2- бензилоксиметилпирролидина (полученного так, как описано выше на стадии (b)), получили указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 132 - 134°C

20 Элементный анализ для  $C_{21}H_{30}N_2O_5 \cdot 0,25H_2O$  (мол.м.

Вычислено, %: C 63,86; H 7,78; N 7,09

Найдено, % C 64,10; H 7,63; N 7,30.

13(d)

25 (3S)-1-трет-Бутоксикарбонил-3-гидрокси-N-трет-бутил-L- пролинамид

К раствору 63 мг (0,16 ммоль)

(3S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-бензоилокси-N-трет-бутил-L-пролинамида (полученного так, как описано выше на стадии (c)) в 1 мл метанола добавляли с охлаждением во льду

30 0,17 мл (0,17 ммоль) 1 н водного раствора гидроксида натрия, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По окончании этого времени реакционную смесь нейтрализовали 1 н водной хлористоводородной кислотой, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Этилацетатный раствор промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 5%-ным (масса к объему) водным раствором

40 гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем реакционную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток

45 очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием в качестве элюента смеси (1 : 1 по объему) гексана и этилацетата, и получили в результате указанное в заголовке соединение в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 122 - 124°C

Элементный анализ для

$C_{14}H_{16}N_2O_6$  (мол.м. 286,36)

Вычислено, %: C 58,72; H 9,15; N 9,78

Найдено, %: C 58,70; H 9,18; N 9,65.

55 Получение 14

Этил-4-(бензилоксикарбониламино)феноксиацетат.

14(a)

4-(N-Бензилоксикарбониламино)фенол

60 К суспензии 12,5 г (0,11 моль) пара-аминофенола в 100 мл смеси (1:1 по объему) диоксана и воды добавляли при 0°C 10,1 г (0,12 моль) гидрокарбоната натрия и 17,2 мл (0,12 моль) бензилоксикарбонилхлорида, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По окончании этого времени

реакционную смесь подкисляли 2 н водной хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой и высушивали над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и остаток порошоквали смесью (1 г по объему) гексана и диэтилового эфира, получив в результате 22,8 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 156 - 157 °C.

Элементный анализ для  $C_{14}H_{13}NO_3$  (мол.м. 243,52).

Вычислено, %: C 69,12, H 5,39, N 5,76.

Найдено, %: C 69,23, H 5,52, N 5,80.

14(b)

Этил-4-(бензилоксикарбониламино)феноксиацетат.

К раствору 10,0 г (41,1 ммоль) 4-(бензилоксикарбониламино) -фенола (полученного так, как описано выше на стадии (a)) в 100 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 1,89 г (45,2 ммоль) гидроксида натрия (в виде 55%-ной, масса/масса, дисперсии в минеральном масле), и смесь перемешивали 5 мин. К полученной смеси добавляли затем 5,01 мл (45,2 ммоль) этилбромацетата, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По окончании этого времени реакционную смесь нейтрализовали однонормальной водной хлористоводородной кислотой, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток смешивали с этилацетатом, полученный органический раствор промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем высушивали реакционную смесь над безводным сульфатом натрия, и удаляли органический растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии через силикагель с использованием метода градиентного элюирования смесью (в пределах от 10:1 до 1:1 по объему) гексана и этилацетата в качестве элюента, и получили в результате 11,7 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 85-86°C.

Элементный анализ для  $C_{18}H_{19}NO_5$  (мол.м. 329,34).

Вычислено, %: C 65,64, H 5,82, N 4,25.

Найдено, %: C 65,57, H 5,89, N 4,32.

Получение 15

4-(Бензилоксикарбониламино)феноксиуксусная кислота

К раствору 500 мг (1,52 ммоль) этил-4-(бензилоксикарбониламино)феноксиацетата (полученного так, как описано в получении 14) в 10 мл метанола добавляли с охлаждением во льду 1,67 мл (1,67 ммоль) однонормального водного раствора гидроксида натрия, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании этого времени полученную смесь подвергали нейтрализации путем добавления однонормальной водной хлористоводородной кислоты, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и полученный

органический раствор промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем реакционную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли органический растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Концентрат порошоквали диэтиловым эфиром, получив в результате 417 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 152-154°C.

Элементный анализ для  $C_{16}H_{15}NO_5$  (мол.м. 301,29)

Вычислено, %: C 63,78, H 5,02, N 4,65.

Найдено, %: C 63,84, H 5,13, N 4,64.

Получение 16

Этил-4-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)феноксиацетат

К раствору 1,50 г (4,55 ммоль) этил-4-(бензилоксикарбониламино)феноксиацетата (полученного так, как описано в получении 14) в 9 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 0,29 г (6,83 ммоль) гидроксида натрия (в виде 55%-ной, масса/масса, дисперсии в минеральном масле), смесь перемешивали 20 мин, после чего к реакционной смеси добавляли 0,57 мл (9,10 ммоль) метилиодида. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. По окончании этого времени реакционную смесь нейтрализовали до однонормальной водной хлористоводородной кислотой, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с этилацетатом, и полученный органический раствор промывали однонормальной водной хлористоводородной кислотой, 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия, 5%-ным (масса к объему) водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем реакционную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (3:2 по объему) гексана и этилацетата в качестве проявляющего растворителя, и в результате получили 0,69 г указанного в заголовке соединения в виде масла. Масс-спектр (m/z): 313 (M+), 299, 208, 91.

Элементный анализ для

$C_{19}H_{21}NO_5$  (мол.м. 343,34)

Вычислено, %: C 66,64, H 6,16, N 4,08.

Найдено, %: C 66,37, H 6,29, N 4,10.

Получение 17

4-(N-Бензилоксикарбонил-N-метиламино)феноксиуксусная кислота

Следуя процедуре аналогичной той, что описана в получении 15, но с использованием 240 мг (0,70 ммоль) этил-4-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)феноксиацетата (полученного так, как описано в получении 16) получили 220 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка, плавящегося при 96-97°C.

Элементный анализ для

$C_{17}H_{17}NO_5$  (мол.м. 315,31)

Вычислено, %: C 64,75, H 5,44, N 4,44.

Найдено, %: C 65,09, H 5,69, N 4,41.

Получение 18 Этил-4-/N,N-диметиламино/феноксиацетат

К раствору 600 мг (1,75 ммоль) этил-4-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино) феноксиацетата (полученного так, как описано в получении 16) в 18 мл метанола добавляли 1,93 мл (1,93 ммоль) однократной водной хлористоводородной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов в присутствии палладиевого на древесном угле катализатора в атмосфере водорода. По окончании указанного времени удаляли катализатор путем фильтрации, и фильтрат освобождали от растворителя путем перегонки при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с бензолом, и смесь обезвоживали путем азеотропной перегонки. Эту операцию повторяли опять, и получили в остатке этил-4-метиламинофеноксиацетат. Весь этот остаток высушивали в вакууме и затем растворяли в 2 мл диметилформамида. К раствору добавляли 186 мг (1,75 ммоль) карбоната натрия и 0,12 мл (1,93 ммоль) метилиодида, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, и концентрат смешивали с этилацетатом. Полученную органическую смесь промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия, 5%-ным (масса к объему) водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в указанном порядке). Затем реакционную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (1:1 по объему) гексана и этилацетата в качестве проявляющего раствора, и получили в результате 129 мг указанного в заголовке соединения в виде масла.

Масс-спектр (m/z): 223 (M<sup>+</sup>), 194, 136.  
Элементный анализ для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (мол. м. 223,26).  
Вычислено, %: C 64,55, H 7,68, N 6,27.  
Найдено, %: C 64,26, H 7,72, N 6,24.  
Получение 19.

4-[N-(N-трет-Бутоксикарбонилсаркозил)-N-метиламино]-феноксиуксусная кислота

К раствору 160 мг (0,65 ммоль) этил-4-метиламинофеноксиацетата (полученного как промежуточный продукт в получении 18) и 135 мг (0,72 ммоль) трет-буксоксикарбонилсаркозила в 2 мл диметилформамида добавляли с охлаждением во льду 0,12 мл (0,72 ммоль) диэтилцианфосфата и 0,20 мл (1,43 ммоль) триэтиламина, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, и остаток разбавляли этилацетатом. Полученную органическую смесь промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты, 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия (в

указанном порядке). Затем реакционную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с использованием смеси (30:1 по объему) метилхлорида и метанола в качестве проявляющего растворителя, и получили в результате 120 мг

этил-4-[N-(N-трет-буксоксикарбонилсаркозил)-N-метиламино]феноксиацетата в виде масла. Аналогично тому, как описано в получении 15, гидролизвали 200 мг (0,55 ммоль) этого соединения и получили 170 мг указанного в заголовке соединения в виде аморфного вещества. Масс-спектр (m/z): 352 (M<sup>+</sup>), 237, 181.

Элементный анализ для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> • 0,7 H<sub>2</sub>O (молекулярная масса 352,38).  
Вычислено, %: C 55,94, H 7,01, N 7,68.  
Найдено, %: C 55,94, H 6,62, N 7,80.  
Получение 20.

4-[N-(N-трет-Буксоксикарбонилглицил)-N-метиламино]-феноксиуксусная кислота

Следуя процедуре, аналогичной той, что описана в получении 19, но с использованием трет-буксоксикарбонилглицина в качестве исходного материала, получили указанное в заголовке соединение в виде белого порошка, плавящегося при 146-155°C.

Элементный анализ для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (мол. м. 338,35).  
Вычислено, %: C 56,80, H 6,55, N 8,28.  
Найдено, %: C 56,62, H 6,52, N 8,34.  
Получение 21(a) (4S)-1-[(2S, 3S)-3-(N,N-добензиламино)-2-гидрокси-4-фенил-бутирил]-4-хлор-N-трет-б утил-L-пролинамид.

12,2 г (0,04 моль) (4S)-N-трет-буксоксикарбонил-4-хлор-N-трет -бутил-L-пролинамида обрабатывали 50-ю мл 4 н. раствора хлороводорода в диоксане, чтобы удалить трет-буксоксикарбонильную группу. Полученный при этом продукт и 15,0 г (0,04 моль) (2S, 3S)-3-(N,N-добензиламино)-2-гидрокси-4-фени лмасляной кислоты растворяли в 50 мл диметилформамида, и раствор охлаждали льдом. К полученной смеси добавляли по каплям 8,48 мл (52,0 ммоль) диэтилцианфосфата и затем 11,2 мл (0,08 ммоль) триэтиламина после чего смесь перемешивали в течение 1 дня. По окончании этого времени реакционную смесь концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, и концентрат разбавляли этилацетатом. Разбавленный раствор промывали 5%-ным (масса к объему) водным раствором лимонной кислоты в 5%-ным (масса к объему) водным раствором гидроксикарбоната натрия (в указанном порядке), после чего его высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента смеси (1:1 по объему) этилацетата и гексана, получив в результате 20,0 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 64-67°C.

Элементный анализ для

$C_{33}H_{40}N_3O_3Cl \cdot 1/3H_2O$  (мол. м 568,14).

Вычислено, %: С 69,76; Н 7,22; Cl 6,24

Найдено, %: С 70,02; Н 7,28; N 7,33; Cl 6,09

Получение 21(b)

(4S)-1-[(2S,3S)-3-Амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамид

Раствор 20,0 мг (35,6 ммоль) (4S)-1-[(2S,3S)-3-(N,N-дибензиламино)-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-трет-бутил-L-пролинамида, растворенного в 200 мл 4,5%-ного (по объему) раствора муравьиной кислоты в метаноле, перемешивали в присутствии 3 г палладиевой черни при комнатной температуре в течение 3 ч. и затем при 40°C в течение 2 ч. По окончании этого времени удаляли катализатор путем фильтрации, и фильтрат концентрировали путем упаривания при пониженном давлении. Затем разбавляли концентрат этилацетатом. Разбавленный раствор промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель путем отгонки при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в бензоле. К полученному раствору добавляли гексан, получив в результате, 13,1 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка, плавящегося при 126-130°C

Элементный анализ для  $C_{19}H_{28}N_3O_3Cl$  (мол. м 381,90)

Вычислено, %: С 59,76; Н 7,39; N 11,00; Cl 9,28

Найдено, %: С 59,74; Н 7,19; N 10,98; Cl 9,42

Получение 22.

6-Нитрохиноксалин-2-карбоновая кислота.

К суспензии 15,3 г (0,1 ммоль) 4-нитро-1,2-фенилендиамина в 800 мл смеси (1:1 по объему) изопропанола и воды добавляли 15,3 мл (0,1 моль) 40%-ного (масса к объему) водного раствора пировиноградного альдегида и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. По окончании этого времени смесь охлаждали, и осажденные кристаллы улавливали путем фильтрации и перекристаллизовывали из этанола. Фильтрат концентрировали путем упаривания при пониженном давлении, и концентрат порошоквали этанолом, чтобы вызвать кристаллизацию. Получили в общем 15,5 г 2-метил-6-нитрохиноксалина в виде неочищенных желто-коричневых кристаллов. 12,5 г (0,066 моль) этого неочищенного 2-метил-6-нитрохиноксалина суспендировали в 200 мл толуола, и к суспензии добавляли 13,2 г диоксида селена. Полученную смесь нагревали затем с обратным холодильником в течение 4 ч. Потом ее охлаждали, после чего отфильтровывали нерастворимые вещества, и фильтрат освобождали от растворителя с 400 мл ацетона. Затем к смеси медленно добавляли при комнатной температуре с перемешиванием 420 мл (0,13 моль) 5%-ного водного раствора перманганата калия, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. По окончании этого времени отфильтровывали нерастворимые вещества, и фильтрат освобождали от ацетона путем перегонки при пониженном давлении. Полученный при этом водный слой промывали диэтиловым эфиром и затем подкисляли концентрированной

хлористоводородной кислотой, чтобы осадить кристаллы. Эти кристаллы растворяли в 1 н. водном растворе гидроксида натрия, и отфильтровывали нерастворимые вещества. Фильтрат опять подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой, чтобы осадить кристаллы, которые перекристаллизовывали из смеси ацетона и диэтилового эфира, получив в результате 9,9 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-желто-коричневых кристаллов, плавящихся при 208-210°C

Элементный анализ для  $C_9H_5N_3O_4$  (молекулярная масса 219,15)

Вычислено, %: С 49,32; Н 2,30; N 19,18

Найдено, %: С 49,30; Н 2,67; N 19,33

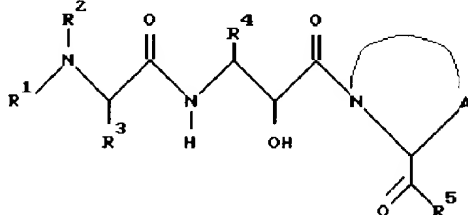
Масс-спектр (m/z): 219 (M<sup>+</sup>), 175, 129

Спектр инфракрасного поглощения (KBr)  $\nu_{\text{макс}} \text{ см}^{-1}$ : 1713, 1541, 1344.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $CD_3COCD_3$ ),  $\delta$  мд: 8,47 (1H, дублет, J = 9,2 Гц); 8,70 (1H, дублет, дублетов, J = 2,6 и 9,2 Гц); 9,01 (1H, дублет, J = 2,0 Гц); 9,66 (1H, синглет).

### Формула изобретения:

1. Пептидное соединение формулы I



где  $R^1$  - хиноксалин-2-ил-алкильная группа, группа формулы  $COR^a$  или  $COR^b$ ;

$R^2$  - атом водорода или алкильная группа;

$R^3$  - алкилиденовая группа, имеющая 1 - 4 атомов углерода, или замещенная алкильная группа, которая замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей  $A'$ , определенных ниже;

$R^4$  - фенилалкильная группа;

$R^5$  - алкоксигруппа, алкиламиногруппа, гидроксиалкиламиногруппа, или атом кислорода или -NH-группа, связывающие карбонильную группу в формуле I и группу, представленную символом A;

A - группа формулы

$-(CH_2)_m - B - (CH_2)_n -$

в которой B - карбонильная группа, и m и n каждый выбран из 0 и целых чисел 1 и 2, при условии, что (m + n) составляет целое число 2, или

A - группа формулы  $-(CH_2)_3-$ , которая является незамещенной или замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, алкоксигрупп, гидроксигрупп, морфолиногрупп, фенилтиогрупп и галоидалкоксигрупп;

$R^a$  - алкоксигруппа, фенилалкилоксигруппа, кольцо которой является или незамещенным или имеет заместитель алкокси;

$R^b$  - замещенная алкильная группа, которая замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей  $B'$ , определенных ниже или гетероциклическая группа;

заместители  $A'$  выбраны из цианогрупп,

алкилтиогрупп, сульфамойльных групп, гидроксигрупп, алкилсульфонильных групп, алкилфосфонильных групп, карбамоильных групп и карбамоилоксигрупп;

заместители В' выбраны из феноксигрупп, замещенных по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей F, определенных ниже, циклоалкилоксигрупп, гетероциклоксигрупп и аминогрупп;

алкильные группы, алкоксигруппы и алкильные части, алкиламино-, алкилтио-, алкилсульфонильных и алкилфосфонильных групп и галоидалькильных групп, определенных ниже, имеют 1 - 6 атомов углерода;

циклоалкильные и циклоалкилокси группы имеют 3 - 10 атомов углерода в по крайней мере одном карбоциклическом кольце и являются незамещенными или замещенными по крайней мере одним заместителем, выбранным из аминогрупп, ди(фенилалкил)аминогрупп и фенилалкоксикарбониламиногрупп;

заместители F выбраны из групп формулы  $-NR^eR^e$ , где каждый  $R^e$  независимо выбран из атомов водорода, алкильных групп, фенильных групп;

фенилалкоксикарбонильных групп, феноксикарбонильных групп, которые являются или незамещенными, или замещены нитрогруппой, диалкиламиноалкиламиногрупп; морфолиноалкильных групп; морфолинокарбонильных групп; бензилоксикарбонил- $\gamma$ -бензил-L-глутаминильных групп; L-глутаминильных групп;

алкоксикарбонил-L-пролильных групп и алканоильных групп, которые замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, аминогрупп, аминогрупп, замещенных по крайней мере одним заместителем, выбранным из алкоксикарбонильных групп, алкильных групп, морфолиногрупп, фенилалкилзамещенных пиперазинильных групп, диалкиламиноалкильных групп, гидроксиалкильных групп, морфолиноалкильных групп и морфолинокарбонилзамещенных пиперазинильных групп;

алкильные части фенилалкильных групп и фенилалкоксикарбонильных групп имеют 1 - 6 атомов углерода;

гетероциклические группы выбраны из хиноксалинильных групп, индазолильных групп, индолильных групп, изобензоксазолильных групп и бензофуранильных групп, которые являются или незамещенными, или замещены по крайней мере одним заместителем, выбранным из алкильных групп, алкоксигрупп, атомов галогена, нитрогрупп и аминогрупп;

гетероциклоксигруппы выбраны из тетрагидрофуранилоксигрупп, пиперидилоксигрупп и пиперидилоксигрупп, замещенных бензилоксикарбонильной группой;

при условии, что когда А представляет группу формулы  $-(CH_2)_3-$ , которая является незамещенной,  $R^1$  представляет группу формулы  $-COR^{b'}$ , в которой  $R^{b'}$  представляет алкильную группу, которая замещена феноксигруппой, причем указанная

феноксигруппа замещена группой формулы  $e_1 R^1 e_1$  в которой каждый  $e_1$  независимо выбран из атомов водорода, алкильных групп, фенилалкилоксикарбонильных групп и замещенных алканоильных групп, определенных выше для  $R^e$ , и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

2. Соединение по п.1, где  $R^1$  - группа формулы  $-COR^a$  или  $-COR^b$ , в которой  $R^a$  и  $R^b$  имеют значения, определенные в п.1.

3. Соединение по п.2, где  $R^1$  - группа формулы  $-COR^a$  или  $-COR^b$ , где  $R^a$  имеет значения, определенные в п.1, и  $R^b$  представляет незамещенную гетероциклическую группу, определенную в п.1, или замещенную гетероциклическую группу, определенную в п.1, имеющую по крайней мере один заместитель, выбранный из алкильных и алкоксигрупп, имеющих каждая 1 - 6 атомов углерода

4. Соединение по любому из пп.1 - 3, где  $R^2$  - атом водорода или алкильная группа, имеющая 1 - 4 атомов углерода.

5. Соединение по п.4, где  $R^2$  - атом водорода или метильная группа.

6. Соединение по любому из пп.1 - 5, где  $R^3$  - замещенная алкильная группа, имеющая 1 - 6 атомов углерода и замещенная по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей А", определенных ниже заместители А" выбраны из циано-, карбамоильных, алкилтио- и алкилсульфонильных групп, из которых алкилтио- и алкилсульфонильные группы имеют 1 - 6 атомов углерода

7. Соединение по любому из пп.1 - 6, в котором  $R^5$  представляет трет-бутиламино-, 1,1-диметил-2-гидроксиэтиламино-, 1,1-диметил-2-гидроксипропиламино-, бутиламино-, 3-гидроксипропиламино-, 2-гидроксиэтиламино- или трет-бутилоксигруппу.

8. Соединение по любому из пп.1 - 7, где А - группа формулы  $-(CH_2)_3-$ , которая замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из атомов галогена, гидроксигрупп и алкоксигрупп.

9. Соединение по п.1, где  $R^1$  - группа формулы  $-COR^a$  или  $-COR^b$ , в которой  $R^a$  и  $R^b$  имеют значения, определенные в п.1;

$R^2$  - атом водорода или алкильная группа, имеющая 1 - 4 атомов углерода;

$R^3$  - замещенная алкильная группа, имеющая 1 - 6 атомов углерода и замещенная по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей А", определенных ниже;

заместители А" выбраны из циано-, карбамоильных, алкилтио- и алкилсульфонильных групп, из которых алкилтио- и алкилсульфонильные группы имеют 1 - 6 атомов углерода;

$R^4$  - фенилалкильная группа;

$R^5$  - алкоксигруппа, алкиламиногруппа или гидроксиалкиламиногруппа, определенная в п.1 и

А имеет значения, определенные в п.1.

10. Соединение по п.1, где  $R^1$  - группа формулы  $-COR^a$  или  $-COR^b$ , где  $R^a$  имеет значения, определенные в п.1 и  $R^b$  -

незамещенная гетероциклическая группа, определенная в п.1, или замещенная гетероциклическая группа, определенная в п.1, имеющая по крайней мере один заместитель, выбранный из алкильных или алкокси групп, имеющих каждая 1 - 6 атомов углерода,

R<sup>2</sup> - атом водорода или метильная группа,

R<sup>3</sup> - замещенная алкильная группа, имеющая 1 - 6 атомов углерода и замещенная по крайней мере одним заместителем, выбранным из заместителей А", определенных ниже;

заместители А" выбраны из циано-, карбамоильных алкилтио- и алкилсульфонильных групп, из которых алкилтио- и алкилсульфонильные группы имеют 1 - 6 атомов углерода,

R<sup>4</sup> - фенилалкильная группа;

R<sup>5</sup> - алкоксигруппа, алкиламиногруппа или гидроксиалкиламиногруппа, как они определены в п.1; и

А имеет значения, определенные в п.1.

11. Соединение по п.10, где R<sup>5</sup> - трет-бутиламино-,

1,1-диметил-2-гидроксиэтиламино-,

1,1-диметил-2-гидроксипропиламино-,

бутил-амино-, 3-гидроксипропиламино-,

2-гидроксиэтиламино- или

трет-бутилоксигруппа

12. Соединение по любому из пп.1 - 11, выбранное из

1-{

[N<sup>2</sup>-(2-хиноксалинкарбонил)-L-аспарагинил]

амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]

N-трет-бутил-4-хлор-L-пролинамида,

1-{

3-[N<sup>2</sup>-(4-аминофеноксиацетил)-L-аспарагинил]

амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-

трет-бутил-L-пролинамида,

1-{

3-[N<sup>2</sup>-(4-бензилоксикарбониламинофенокси)-

ацетил-L-аспарагинил]

амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-

трет-бутил-L-пролинамида,

1-{

3-[N<sup>2</sup>-(4-аминофеноксиацетил)-L-аспарагинил]

амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бу-

тил-L-пролинамида,

1-{3-{  
N<sup>2</sup>-(4-(N,N-диметиламино)феноксиацетил)-L-а-  
спарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбутири-  
л]-N-трет-бутил-пролинамида

5

1-{3-{ N<sup>2</sup>-(4-(метиламино)феноксиацетил)

-L-аспарагинил]

-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-N-трет-бу-

тил-L-пролинамида;

1-{3-{

10

N<sup>2</sup>-(4-(бензилоксикарбониламино)феноксиац-

етил]

-L-аспарагинил]амино-2-гидрокси-4-фенилбут-

ирил]-N-трет-бутил-L-пролинамида;

1-{3-[N<sup>2</sup>

15

-(7-метокси-2-бензофуранкарбонил)-L-аспараг-

инил]-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хл-

ор-N-трет-бутил-L-пролинамида,

1-{

20

3-[N<sup>2</sup>-(6-амино-2-хиноксалинкарбонил)-L-аспа-

рагинил]

-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-

трет-бутил-L-пролинамида,

1-{

25

3-[N<sup>2</sup>-(1-метилиндазол-3-илкарбонил)-L-аспа-

рагинил]

-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-4-хлор-N-

трет-бутил-L-пролинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей

и сложных эфиров

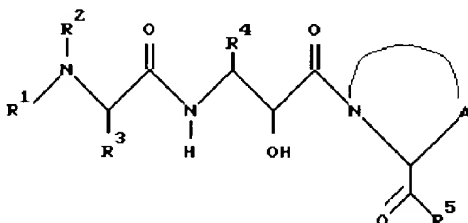
13. Соединение по любому из пп.1 - 12, проявляющее ингибирующую активность в отношении ВИЧ-протеазы.

30

14. Способ получения пептидного

соединения формулы I

35



40

где значения R<sup>1</sup> - R<sup>5</sup> и А указаны в п.1, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие по крайней мере двух пептидов и/или аминокислот или их реакционноспособных производных с последующим в случае необходимости снятием защитных групп

50

55

60